

*	торговое наименование лекарственного средства
АД	артериальное давление
АДГ	антидиуретический гормон
АИБ	альдостерониндуцированные белки
АКТГ -	адренокортикотропный гормон
апо	аполипопротеин
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
АТФ	аденозинтрифосфат
АТФаза	аденозинтрифосфатаза
АЧТВ -	активированное частичное тромбопластиновое время
БАС	боковой амиотрофический склероз
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
Г-6-ФД	глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ГАМК -	гамма-аминомасляная кислота
ГМГ-КоА-	3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А
ГПП-1 -	глюкагоноподобный пептид-1
ГОМК -	гамма-оксимасляная кислота
ГТФ	гуанозинтрифосфат
ГЭБ	гематоэнцефалический барьер
ДАГ	диацилглицерол
днк	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЕД	единицы действия

иАПФ	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИМФ -	инозинмонофосфат
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИФ ₃	инозитол-3-фосфат
КоА -	коэнзим А
КОМТ -	катехол-О-метилтрансфераза
ЛГ	лутеинизирующий гормон
ЛПВП -	липопротеины высокой плотности
ЛПНП -	липопротеины низкой плотности
ЛПОНП -	липопротеины очень низкой плотности
ЛППП -	липопротеины промежуточной плотности
МАО	моноаминоксидаза
МЕ	международные единицы
НАД	никотинамидадениндинуклеотид
НАДФ -	никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НМГ	низкомолекулярный гепарин
НПВС -	нестероидные противовоспалительные средства
ОРВИ -	острая респираторная вирусная инфекция
ОЦК	объем циркулирующей крови
ПАБК -	p-аминобензойная кислота
РАС	- ренин-ангиотензиновая система
РНК	- рибонуклеиновая кислота

СИОЗС	- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
ТГФ	- тетрагидрофолат
ТД	- терапевтическая доза
ТТС	- трансдермальная терапевтическая система
тФрβ	- трансформирующий фактор роста-β
ФАТ	- фактор, активирующий тромбоциты
ФНОα	- фактор некроза опухоли α
ФОВ	- фосфорорганические вещества
ФСГ	- фолликулостимулирующий гормон
ХСН	- хроническая сердечная недостаточность
цАМФ	- циклический аденозинмонофосфат
цГМФ	- циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС	- центральная нервная система
ЦОГ	- циклооксигеназа
ЧСС	- частота сердечных сокращений
ЭКГ	- электрокардиограмма
ЭПР	- эндоплазматический ретикулум
ЭРП	- эффективный рефрактерный период
ЭЭГ	- электроэнцефалограмма
5-НТ	- 5-гидрокситриптамиин
AMPA	- α-амино-3-окси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота
GLUT	- транспортер глюкозы
ED50	- эффективная доза

Ig	- иммуноглобулин
IRS	- субстраты инсулинового рецептора (англ. insulin receptor substrates)
LD	- летальная доза
mTOR	- мишень рапамицина у млекопитающих (англ. mammalian target of rapamycin)
MT	- мелатонин
NMDA	- N-метил D-аспарат
NO	- оксид азота
PPAR	- рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом (англ. peroxisome proliferator-activated receptor)
RXR	- ретиноидный рецептор X (англ. retinoid X receptor)
SREBP-2	- стеролсвязывающий регуляторный белок (англ. sterol regulatory element binding protein)
SUR-1	- рецептор к сульфонилмочевине (англ. sulfonylurea receptor 1)

ВВЕДЕНИЕ

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

Лекарственные средства - применяемые в медицине вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного или проникающие в органы и ткани организма. Лекарственные средства используют для профилактики, диагностики (за исключением диагностических средств, не контактирующих с организмом человека или животного; они не являются лекарственными) и лечения заболеваний, реабилитации больных, сохранения, предотвращения или прерывания беременности. Их получают из крови, плазмы, органов, тканей человека или животных,

растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты.

► Фармацевтические субстанции - лекарственные средства в виде действующих веществ биологического, биотехнологического, минерального или химического происхождения. Обладают фармакологической активностью, предназначены для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяют их эффективность.

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

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

Лекарственные средства разделяют на эндобииотики и ксенобииотики. Эндо-бииотики (от греч. *endo* - внутри и *bios* - жизнь) - аналоги естественных метаболитов организма. К ним относятся витаминные, гормональные средства, коферменты, норэпинефрин, аминокислоты, глюкоза*, простагландины, препараты цитокинов. Ксенобииотики (от греч. *xenos* - чужой и *bios* - жизнь) -

природные и синтетические чужеродные соединения, не синтезируемые в организме, например лекарственные средства, яды, продукты промышленного загрязнения, пестициды. Свойства этих двух групп лекарственных средств существенно различаются: эндобииотики используют системы транспорта и метаболизма их эндогенных прототипов, взаимодействуют со специфическими циторецепторами. Ксенобииотики вступают в неспецифические реакции.

Важной информационной характеристикой лекарственных средств служат их названия в трех вариантах: химическое, международное непатентованное и коммерческое. Международные непатентованные названия¹ определяют активную фармацевтическую субстанцию (в мире - более 8000) и обеспечивают коммуникации и обмен информацией между специалистами здравоохранения и учеными разных стран. Международные непатентованные названия присваивает Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Они являются общественным достоянием. Во многих странах принято Международное соглашение о номенклатуре лекарственных средств. Коммерческие торговые названия получают готовые одноили многокомпонентные препараты, выпускаемые в конкретных дозах и лекарственной форме. Коммерческие названия являются собственностью производителя.

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

Каждому этапу жизненного цикла лекарственного средства соответствует стандарт надлежащей фармацевтической практики (*Good Practice*), или кодекс профессиональной деятельности. Стандарты гарантируют эффективность и безопасность лекарственного средства, регулируют фармацевтические аспекты качества готовой продукции, защищают интересы потребителей и способствуют международной торговле путем признания другими странами результатов работ, проведенных в одной стране. Стандарты надлежащей фармацевтической практики представлены в табл. 1.

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

► скрининг (от англ. *to screen* - просеивать) - стандартные методы оценки активности химических соединений в сравнении с действием известных лекарственных средств;

► углубленное изучение механизма действия с помощью физиологических, биохимических, биофизических, морфогистохимических, электронно-микроскопических методов, методов молекулярной биологии;

¹ INN - International Nonproprietary Name.

Таблица 1. Стандарты надлежащей фармацевтической практики

Этап жизненного цикла лекарственного средства	Стандарт
Доклинические исследования	Правила доклинических исследований эффективности и безопасности лекарственных средств
Клинические испытания	Надлежащая клиническая практика: включает планирование, проведение, завершение, проверки, составление отчетов (<i>Good Clinical Practice</i>)
Производство	Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (<i>Good Manufacturing Practice</i>)
Оптовая торговля	Правила оптовой торговли (<i>Good Distribution Practice</i>)
Розничная торговля и работа аптек	Правила фармацевтической (аптечной) практики (<i>Good Pharmacy Practice</i>)

- исследование фармакокинетики;
- определение острой и хронической токсичности;
- выявление специфических видов токсичности (иммуотоксического, аллергизирующего, мутагенного, канцерогенного, эмбриотоксического, тератогенного, фетотоксического эффектов, способности вызывать лекарственную зависимость).

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

Клиническая фармакология изучает воздействие лекарственных средств на организм больного - фармакодинамику и фармакокинетику в клинических условиях. Задачи клинической фармакологии: клинические испытания новых лекарственных средств, повторная оценка известных лекарств, разработка методов их эффективного и безопасного применения, устранение нежелательных последствий взаимодействия, проведение фармакокинетических исследований, организация информационной службы.

Клинические испытания новых лекарственных средств включают четыре фазы. Они представлены в табл. 2.

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

Таблица 2. Фазы клинических испытаний

Фаза	Задачи

I	На основании результатов доклинических исследований эффективности и безопасности изучают действие лекарственных средств на добровольцев, чтобы оценить переносимость; определяют параметры фармакокинетики при однократном и повторном приеме
II	Изучают эффективность и безопасность лекарственного средства в сравнении с действием плацебо или эталонного средства с заболеванием, для лечения которого это средство предназначено; определяют диапазон терапевтических доз
III	Проводят сравнительное исследование лекарственного средства в установленных терапевтических дозах и конкретных условиях у больных разного возраста, включая пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, почек и другими лекарственными средствами, оценивают фармакоэкономические аспекты. На основании результатов этой фазы исследования определяют дальнейшие этапы исследования лекарственного средства
IV	Фаза начинается еще в ходе регистрации лекарственного средства и продолжается после его появления на рынке. Задачей этой фазы являются вопросы по применению, расширение показаний к назначению и приобретение врачами опыта использования лекарственного средства на фармацевтическом рынке, выявление отдаленных и редких (с частотой 1:1000) побочных эффектов
V(пострегистрационный надзор)	Сбор и анализ сообщений о побочных эффектах лекарственного средства, подготовка обзоров на тему безопасности на основе данных о лечении больных (в том числе у детей, беременных), анализ влияния на выживаемость

лекарственного средства оценивают в сравнении с эффектом плацебо (отрицательным эффектом плацебо). Он обозначает нежелательные явления при приеме инертной субстанции.

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

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

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

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

Создание оригинального инновационного лекарственного средства - чрезвычайно дорогой, сложный и длительный процесс. Лишь одно из 5-10 тыс. исследуемых веществ доходит до этапа регистрации и становится лекарственным средством. Длительность исследований достигает 20 лет, средняя стоимость - 500-800 млн долларов.

В 1785 г. английский терапевт Уильям Уитеринг открыл лечебный эффект настоя листьев наперстянки пурпуровой при хронической сердечной недостаточности (ХСН). В 1806 г. провизор из немецкого города Ганновера Вильгельм Сертюрнер выделил из опия алкалоид морфин. Несмотря на эти значительные достижения, в учении о лекарственных средствах было больше

предрассудков, противоречивых мнений и взглядов, чем убеждений и доказательств.

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

В 1849 г. профессор Дерптского университета (современный Тарту в Эстонии) Рудольф Бухгейм (1820-1879) в подвале своего дома открыл первую в мире лабораторию экспериментальной фармакологии. Он был автором учебников по фармакологии, в которых лекарственные средства классифицированы в соответствии с их химическим строением и фармакологическим действием.

Ученик Р. Бухгейма Освальд Шмидеберг (1838-1921) руководил кафедрой фармакологии в Немецком институте Страсбурга. Он установил, что камфора выводится из организма в виде глюкуронида. Это стало первым свидетельством химических превращений лекарственных средств в организме. В 1869 г. О. Шмидеберг совместно с Р. Коппе выделил из мухомора мускарин и установил сходство действия этого яда и эффектов возбуждения блуждающего нерва. О. Шмидеберг был автором учебника по фармакологии, в котором фармакодинамика описана на основании экспериментальных данных. Заслугой О. Шмидеберга является также издание с 1873 г. журнала «Архив экспериментальной патологии и фармакологии» (современное название - Naunyn-Schmiedeberg's Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie).

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

Лауреат Нобелевской премии 1908 г. Пауль Эрлих (1854-1915), еще будучи студентом, изучал факторы, влияющие на распределение и фиксацию химических веществ в организме. Он высказал идею, что селективное действие лекарственных средств обусловлено их сродством к специфическим циторецепторам. В 1899 г. П. Эрлих возглавил Институт экспериментальной терапии во Франкфурте-на-Майне (ныне - Институт им. Пауля Эрлиха). П. Эрлих внес большой вклад в развитие гематологии, иммунологии, онкологии, биохимии, лабораторной диагностики, впервые описал тучные клетки, доказал существование гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), разработал оригинальные методы бактериологических и гистологических исследований. В 1891 г. П. Эрлих впервые предложил новые методы фармакотерапии

инфекционных болезней, основанные на селективном воздействии химиотерапевтических средств на патогенных возбудителей. В медицинскую практику были введены метилтиониния хлорид (метиленовый синий) для лечения четырехдневной малярии, трипановый красный при трипаномозе. Мировую известность П. Эрлиху принесли работы по лечению спирохетозов (сифилиса, возвратного тифа, фрамбезии) органическими соединениями мышьяка. Ученый первым в мировой фармакологии провел скрининг химических веществ для создания лекарственных средств. В 1907 г. применен сальварсан (препарат 606), спустя несколько лет - менее токсичный неосальварсан (препарат 914). Все эти лекарственные средства имеют в настоящее время только историческое значение, но не утратили актуальности идея П. Эрлиха о том, что «химиотерапия ставит себе задачу найти такие вещества, которые при большом влиянии на паразитов принесли бы возможно менее вреда организму».

В XX в. началась революция в фармакологии. На основании фундаментальных и прикладных исследований в медицинскую практику вошли высокоэффективные лекарственные средства, созданы принципиально новые фармакологические группы, заложены основы клинической фармакологии и сформировались подходы к разработке лекарственных средств, обеспечивающие приемлемое соотношение риска и пользы для пациентов. Столетие началось с безраздельного господства эмпирически созданных эликсиров, отваров, настоек и экстрактов с недоказанными лечебными свойствами и закончилось эпохой целенаправленного научного планирования, чистого химического синтеза и взрывного развития биотехнологии, направленных на получение лекарственных средств,

иногда способных принципиально улучшить течение болезни и обеспечить выздоровление. Выдающимися достижениями фармакологии в XX в. стали (указаны годы выполнения исследований):

- ▶ создание медиаторной теории английским фармакологом Генри Дейлом (1910-1936) и австрийским физиологом Отто Леви (1921-1936);

- ▶ установление роли дефицита витаминов в патогенезе заболеваний нидерландским врачом Христианом Эйкманом (1890-1898) и выделение первого витамина - витамина B₁ (тиамина) польским биохимиком Казимиром Функом (1911);

- ▶ открытие противосвертывающего средства для профилактики и лечения тромбоэмболических заболеваний - гепарина натрия американским физиологом Уильямом Генри Хауэллом (1916) и антикоагулянтов непрямого действия врачом Карлом Паулем Линком (1939);

- ▶ создание антиаритмического средства хинидина немецким кардиологом Карлом Фридрихом Венкебахом (1918);

- ▶ выделение и применение инсулина для лечения сахарного диабета канадскими физиологами Фредериком Бантингом, Чарлзом Бестом и Джоном

Маклеодом (1921-1922);

- ▶ открытие пенициллина английским микробиологом Александром Флемингом (1929) и сульфаниламидных средств немецким фармакологом Герхардом Домагком (1935);

- ▶ внедрение бензилпенициллина в медицинскую практику в Великобритании Говардом Флори и Эрнстом Чейном (1940) и в СССР Зинаидой Виссарионовной Ермольевой (1942);

- ▶ применение миорелаксанта тубокурарина хлорида в хирургии канадскими анестезиологами Гарольдом Гриффитом и Джорджем Джонсоном

(1942);

- ▶ открытие сахароснижающего действия производных сульфонилмочевины Марселем Жанбоном и Огюстом Лубатье во Франции (1942-1947);

- ▶ выделение и установление структуры кортизона швейцарским химиком Тадеушем Рейхштейном, получение тироксина и ряда глюкокортикоидов американским биохимиком Эдвардом Кендаллом, применение кортизона при ревматоидном артрите американским врачом Филипом Хенчем

(1943-1949);

- ▶ открытие противотуберкулезного антибиотика стрептомицина американским микробиологом Зельманом Ваксманом (1944);

- ▶ исследование первого психотропного средства хлорпромазина и применение его в практике психиатрии во Франции Анри Мари Лабори, Жаном Делеем и Пьером Деникером (1950-1952);

- ▶ применение первых антигистаминных средств при аллергических заболеваниях Даниеле Бове в Италии (1950-е годы);

- ▶ создание β -адреноблокатора пропранолола для лечения кардиологических заболеваний и средства терапии язвенной болезни блокатора H₂-рецепторов циметидина шотландским фармакологом Джеймсом Блэком (1960-е годы).

За последнее десятилетие открыты изоферменты цитохрома P450, новые циторецепторы и их эндогенные лиганды, нейромодуляторы, вторичные мессенджеры (передатчики). Больших успехов достигли клеточная инженерия (гибридная технология) и генная инженерия [метод рекомбинантных дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК)].

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

Новым направлением фармакологии стали фармакогенетика и фармакогеномика. Фармакогенетика исследует генетические особенности конкретных ферментов биотрансформации, транспортеров и рецепторов лекарственных средств. Фармакогеномика исследует целый геном, тысячи генов, экспрессия которых влияет на эффекты и судьбу лекарственных средств (при этом функциональный вклад каждого отдельного гена может быть минимальным). Установлены полиморфные участки генов (однонуклеотидные замены), кодирующих ферменты биотрансформации, транспортеры и циторецепторы. Вклад генетических факторов в эффективность лекарственных средств может достигать 40%.

Фармакопротеомика исследует влияние на фармакокинетику и фармакодинамику структурно-функциональных свойств индивидуальных белков и находящихся в их составе антигенных детерминант (эпитопов). Структурная протеомика изучает строение индивидуальных белков, функциональная протеомика анализирует конформационные, биохимические и функциональные изменения белков в процессе их взаимодействия. Совокупность всех белков клетки, взаимодействующих с молекулой-мишенью, обозначают термином «интерактом». Эффективность фармакотерапии возможно оценить по изменению содержания белковых биомаркеров. Фармакометабомика в реальном времени анализирует влияние лекарственных средств на метаболические процессы в клетках.

Главной задачей фармакогенетики, фармакогеномики, протеомики и метабомики является переход от принципа лечения болезни лекарственным средством к принципу персонализированной медицины: лечить больного индивидуальным лекарством в индивидуальной дозе. Генотипирование наиболее востребовано при применении лекарственных средств с узким терапевтическим диапазоном (теофиллин, противосудорожные средства, сердечный гликозид дигоксин). Сочетание генотипирования с терапевтическим лекарственным мониторингом позволяет установить генотипы с быстрым и медленным метаболизмом, достоверно прогнозировать индивидуальные фармакокинетические параметры и персонализировать терапевтические алгоритмы лечения.

Внедряется генная терапия для регуляции функций генов, этиопатогенетическая роль которых доказана. Основные принципы генной терапии - изменение или выключение экспрессии генов и замена мутантных генов клонированными цепями с заданной последовательностью нуклеотидов.

Приоритетным направлением медицины наряду с персонализированной терапией стала предиктивно-превентивная медицина, направленная на выявление биомаркеров скрытого заболевания, оценку его прогноза и разработку профилактических мероприятий, включая коррекцию с помощью лекарственных средств.

При клинических испытаниях возросли интенсивность общения и кооперация специалистов в области фундаментальной и клинической фармакологии, токсикологии, клинической медицины, генетики, молекулярной биологии, химии и биотехнологии.

В развитие фармакологии большой вклад внесли отечественные ученые. Иван Петрович Павлов (1849-1936) руководил экспериментальной лабораторией в клинике С.П. Боткина (1879-1890), заведовал кафедрой фармакологии в Военно-медицинской академии Санкт-Петербурга (1890-1895). До этого, в 1890 г., он был избран заведующим кафедрой фармакологии в Томском университете. Деятельность И.П. Павлова как фармаколога отличалась широким научным размахом, блестящей постановкой экспериментов и глубоким физиологическим анализом фармакологических данных. Физиологические методы, созданные И.П. Павловым, позволили исследовать лечебное действие гликозидов ландыша, горицвета, морозника на сердце и кровообращение, установить механизм жаропонижающего эффекта антипирина, изучить

влияние алкалоидов (пилокарпина, никотина, атропина, морфина), кислот, щелочей и горечей на пищеварение. Гениальным завершением научного творчества И.П. Павлова стали работы по физиологии и фармакологии высшей нервной деятельности. С помощью метода условных рефлексов впервые был открыт механизм действия на центральную нервную систему (ЦНС) этанола, бромидов, кофеина. В 1904 г. исследования И.П. Павлова были удостоены Нобелевской премии.

Николай Павлович Кравков (1865-1924) - общепризнанный основоположник современной фармакологии, создатель большой научной школы, руководитель кафедры в Военно-медицинской академии Санкт-Петербурга (1899-1924). Он открыл новое экспериментально-патологическое

направление в фармакологии, внедрил в экспериментальную практику метод изолированных органов, предложил и совместно с хирургом С.П. Федоровым осуществил в клинической практике внутривенный наркоз гедоналом. Н.П. Кравков является провозвестником отечественной промышленной токсикологии, эволюционной и сравнительной фармакологии, он был одним из первых, кто изучал действие лекарственных средств на эндокринную систему. Двухтомное руководство Н.П. Кравкова «Основы фармакологии» переиздавалось 14 раз. В 1926 г. ему была присуждена только что учрежденная премия им. В.И. Ленина (посмертно). В память о выдающемся ученом учреждены премия и медаль за работы, внесшие значительный вклад в развитие фармакологии.

Ученики Н.П. Кравкова Сергей Викторович Аничков (1892-1981) и Василий Васильевич Закусов (1903-1986) провели фундаментальные исследования синапсотропных средств и лекарственных средств, регулирующих функции

ЦНС.

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

В настоящем учебнике рассмотрены вопросы общей фармакокинетики и фармакодинамики, фармакологические свойства и применение в медицинской

практике лекарственных средств, влияющих на функции нервной системы и исполнительных органов, обмен веществ, воспаление и иммунитет, противомикробных, противовирусных и противопаразитарных и противоопухолевых средств. В разделах частного курса действие лекарственных средств представлено в сравнительном плане, приведены новые данные о фармакодинамике и фармакокинетики, сведения о лекарственных средствах, использование которых в медицинской практике началось лишь в последнее время, описаны отравления лекарственными средствами.

Раздел I общая фармакология

Общая фармакология изучает общие закономерности фармакокинетики и фармакодинамики.

Фармакокинетика (от греч. *pharmakon* - лекарство, *kinetikos* - двигать) - судьба лекарственных средств в организме, механизмы их всасывания, распределения, биотрансформации (метаболизма) и экскреции.

Фармакодинамика (от греч. *pharmakon* - лекарство, *dynamis* - сила) - биологическое действие лекарственных средств, локализация и механизмы реализации фармакологических эффектов.

Глава 1 ФАРМАКОКИНЕТИКА. ВСАСЫВАНИЕ И ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Изучение фармакокинетики стало возможным благодаря появлению высокочувствительных методов определения концентрации лекарственных средств в биологических средах - газожидкостной хроматографии, радиоиммунных и ферментохимических методов. На основании данных, полученных с

помощью этих методов, удалось создать математические модели фармакокинетических процессов. Фармакокинетические параметры позволяют уточнить дозы, установить оптимальные пути введения, режим и длительность назначения лекарственных средств. Терапевтический лекарственный мониторинг (постоянный контроль) содержания лекарственных средств в биологических средах позволяет осуществлять своевременную коррекцию фармакотерапии, что особенно важно у детей и пожилых больных, пациентов с заболеваниями печени и почек, при комбинированном применении лекарств, неясных причинах неэффективности или плохой переносимости лечения.

ВСАСЫВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

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

Пассивная диффузия

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

Простая диффузия

При простой диффузии лекарственные средства растворяются в липидном бислое мембран. Растворимостью в липидах независимо от условий среды обладают лишь немногие вещества - ингаляционные наркотические средства, этанол. Большинство же лекарственных средств являются слабыми кислотами

или слабыми основаниями и образуют как растворимые в липидах нейтральные молекулы, так и ионы. Степень диссоциации зависит от физико-химических свойств лекарственного средства и водородного показателя (pH) среды, из которой происходит всасывание.

У слабой кислоты с $pK_a=4,4$ содержание нейтральных молекул в желудочном соке (pH 1,4) в 1000 раз больше, чем в плазме (pH 7,4), и наоборот: количество ионов в 1000 раз больше в плазме, чем в желудочном соке. У слабого основания с таким же pK_a соотношение нейтральных молекул и ионов составляет в плазме 1000:1, в желудочном соке - 1:1000.

Условия всасывания лекарственных средств - слабых кислот и оснований различные. Антиагрегант ацетилсалициловая кислота имеет $pK_a=3,6$. В кислой среде желудочного сока она присутствует в виде растворимых в липидах нейтральных молекул, в щелочной среде кишечника (pH 6,8-7,2) - в виде ионов. В плазме при pH 7,4 ацетилсалициловая кислота находится в ионизированной форме, поэтому плохо проникает в ткани. Свойствами слабых кислот обладают также противосудорожные средства фенobarбитал, фенитоин; нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) фенилбутазон, индометацин, диклофенак; мочегонное средство фуросемид; антикоагулянты непрямого действия; сульфаниламиды, пенициллины, цефалоспорины, тетрациклины.

Лекарственные средства из группы слабых оснований в кишечнике, плазме, клетках находятся в форме нейтральных молекул. Представители слабых оснований - алкалоиды (морфин, кодеин, папаверин, кофеин, атропин) и синтетические азотсодержащие средства (лидокаин, пропранолол, дифенгидрамин, хлорохин и многие другие).

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

При отравлении производными барбитуровой кислоты в раствор для форсированного диуреза добавляют натрия гидрокарбонат. Он создает в первичной моче щелочную среду, в которой ускоряется диссоциация барбитуратов на ионы, не способные к реабсорбции в почечных канальцах.

При отравлении морфином и некоторыми другими алкалоидами, введенными парентерально, промывают желудок растворами слабых кислот - уксусной или лимонной, так как около 10% молекул алкалоидов простой диффузией по градиенту концентрации проникают из крови в просвет желудка,

где в кислой среде диссоциируют на ионы. Ионы могут поступать в кишечник и вновь образовывать нейтральные молекулы. Промывание желудка направлено на повышение диссоциации и удаление молекул алкалоидов.

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

^1pK_a - водородный показатель среды, при котором половина молекул нейтральна, а другая половина диссоциирована на ионы.

Фильтрация

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

Активный транспорт

Лекарственные средства преодолевают клеточную мембрану активным транспортом против градиента концентрации с затратой энергии макроэргов и участием белков-транспортёров.

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

Лекарственные средства могут связываться с белками-транспортёрами и нарушать функции ферментов активного транспорта (сердечные гликозиды блокируют мембранную Na^+, K^+ -зависимую аденозинтрифосфатазу (АТФазу).

Пиноцитоз

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

Биодоступность лекарственных средств

Важнейшим показателем фармакокинетики является биодоступность - часть дозы лекарственного средства, поступающая с определенной скоростью в кровь и биофазу циторецепторов. Биодоступность зависит от растворимости лекарственного средства в липидах, лекарственной формы и технологии ее изготовления, пути введения, интенсивности кровотока, площади всасывающей поверхности (наибольшая - у альвеол легких и слизистой оболочки кишечника), проницаемости эпителия. При внутривенной инъекции лекарственные средства транспортируются в ткани через эндотелий, базальную мембрану и по широким межклеточным порам сосудов, поэтому биодоступность достигает 100%. При других путях введения она меньше. В случае приема лекарственных средств внутрь большое значение для биодоступности имеют лекарственная форма, присутствие пищи, состояние пищеварительного тракта и сердечно-сосудистой системы, интенсивность метаболизма в слизистой оболочке кишечника и печени.

Новые лекарственные формы с контролируемым высвобождением позволяют изменять скорость наступления эффекта, продолжительность, интенсивность

и локализацию лечебного действия лекарственных средств. При применении таких лекарственных форм не создаются пики концентрации в плазме, что уменьшает риск развития побочных эффектов лекарственных средств с небольшой широтой терапевтического действия; возрастает биодоступность лекарственных средств, плохо или медленно всасывающихся в пищеварительном тракте.

Значительное влияние на биодоступность оказывает белок обратного (эф-флюксного) выброса - гликопротеин Р (от англ. permeability - проницаемость), катализирующий удаление многих

лекарственных средств из клеток. Это трансмембранный фосфогликопротеин с молекулярной массой 170 кДа. Он обладает свойствами АТФазы, функционирует в эпителии кишечника, гепатоцитах, нефроцитах, эндотелии гистогематических барьеров (наибольшая активность - в эндотелии ГЭБ), клетках иммунной системы. Глико-протеин Р сначала распознает субстрат внутри клетки, а затем выбрасывает его против градиента концентрации в просвет кишечника, желчь, мочу или ограничивает проникновение в головной мозг, среды глаза, через плаценту. Максимальным сродством к гликопротеину Р обладают липофильные лекарственные средства с большим количеством водородных связей. Гликопротеин Р ограничивает всасывание в кишечнике сердечного гликозида дигоксина, блокаторов кальциевых каналов, статинов, блокаторов H_1 -рецепторов, макролидов, фторхинолонов, противовирусных и противоопухолевых средств. Высокая активность гликопротеина Р ГЭБ при эпилепсии служит одной из причин недостаточной эффективности терапии фенитоином, фенобарбиталом и карбамазепином.

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

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

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

Эстрогены тормозят перистальтику кишечника, прогестерон в малых концентрациях ее стимулирует, в больших - ослабляет. У женщин быстрее всасываются антигистаминные средства и ацетилсалициловая кислота. В организме женщин зна-

чительно ниже экспрессия гена, кодирующего гликопротеин Р. Этой особенностью объясняется большая частота интоксикации дигоксином у женщин.

Во время беременности на биодоступность значительно влияют ослабление перистальтики желудка и уменьшение объема желудочной секреции, давление увеличенной в размерах матки на вены таза и нижнюю полую вену, утолщение подкожной жировой клетчатки.

ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

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

Энтеральные пути введения

Прием внутрь. Для характеристики всасывания лекарственных средств из пищеварительного тракта необходимо учитывать, что на разных его участках слизистая оболочка имеет свои особенности. Слизистая оболочка желудка отличается большой толщиной, малой всасывающей поверхностью, высоким электрическим сопротивлением и покрыта слизью. Эпителий кишечника тонкий, с низким электрическим сопротивлением, образует значительную всасывающую поверхность (около 120 м²). Лекарственные средства даже в виде ионов быстрее всасываются в кишечнике, чем в желудке.

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

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

► Через слизистую оболочку пищеварительного тракта не проникают высокомолярные соединения (миорелаксанты, антибиотики группы аминогликозидов).

► Пища, как правило, замедляет всасывание лекарственных средств, так как после еды изменяется pH пищеварительных соков, ускоряется перистальтика кишечника. Исключение составляют жирорастворимые соединения: препараты жирорастворимых витаминов, противогрибковый антибиотик гризеофульвин, мочегонное средство спиронолактон. Они лучше всасываются в присутствии жиров пищи и желчи.

► Лекарственные средства могут образовывать с компонентами пищи не-всасывающиеся комплексы. Тетрациклин, хлорамфеникол, сульфаниламиды, ацетилсалициловая кислота связываются с ионами кальция и железа, алкалоиды осаждаются танином. В связи с этим большинство лекарственных средств рекомендуют принимать за 30-40 мин до еды или через 1,5-2 ч после еды (табл. 1.1).

► Скорость всасывания зависит от интенсивности перистальтики кишечника.

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

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

► При приеме в положении лежа возможна задержка лекарственных средств в пищеводе с опасностью изъязвления его слизистой оболочки.

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

Таблица 1.1. Примеры взаимодействия лекарственных средств с пищей

Лекарственные средства	Взаимодействие с пищей
Тетрациклин, хлорамфеникол, ампициллин, сульфаниламиды, фторхинолоны, ацетилсалициловая кислота, индометацин	Образование невсасывающихся хелатных комплексов с ионами кальция (молоко)
Кодеин, кофеин, платифиллин, папаверин и другие алкалоиды	Образование невсасывающихся комплексов с танином чая и кофе
Препараты железа, эритромицин, тетрациклин	Уменьшение биодоступности под влиянием углеводов
Кетоконазол	Повышение биодоступности под влиянием кислых продуктов, соков, кока-колы

Спиринолактон, ловастатин, гризеофульвин, итраконазол, саквинавир, албендазол, мебендазол, препараты жирорастворимых витаминов	Повышение биодоступности под влиянием жиров
Антикоагулянты непрямого действия	Уменьшение терапевтического действия при одновременном приеме с продуктами: брюссельская и цветная капуста, салат, кабачки, соя, шпинат, грецкие орехи, желатин. Значительное уменьшение свертывания крови при употреблении клюквенного сока
Леводопа	Интенсивное превращение в дофамин в периферических тканях с ослаблением эффекта при одновременном приеме с продуктами, богатыми витамином В ₆ (авокадо, бобы, гречка)

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

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

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

Парентеральные пути введения

Подкожное введение. Под кожу вводят стерильные изотонические водные и масляные растворы лекарственных средств в объеме 1-2 мл. Растворы имеют физиологические значения pH. Лекарственные средства не должны вызывать спазм сосудов и оказывать раздражающего действия, так как подкожная жировая клетчатка богата болевыми окончаниями. Фармакологический эффект наступает через 15-20 мин после инъекции. При введении под кожу растворов сильного сосудосуживающего средства норэпинефрина или кальция хлорида, оказывающего раздражающее действие, развивается некроз подкожной жировой клетчатки.

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

При внутримышечном введении масляных растворов и суспензий создается депо лекарственного средства, обеспечивающее его длительное поступление в кровь и пролонгированное действие.

Внутривенное введение. Для внутривенного введения применяют стерильные водные растворы или жировые ультраэмульсии заводского изготовления. Допустимо введение гипертонических растворов и лекарственных средств со слабыми раздражающими свойствами - в этих случаях во избежание флебита после введения лекарственного средства вены промывают изотоническими растворами натрия хлорида или глюкозы*. Эффект после внутривенного введения в 5-10 раз сильнее по сравнению с действием при приеме лекарственного

средства внутрь, наступает быстро. Например, наркотическое средство тиопентал натрия вызывает потерю сознания через несколько секунд после введения («на конце иглы»). Внутривенные инъекции проводят медленно, чтобы в органах с богатым кровоснабжением (сердце, легкие, почки, печень) не создавались токсические концентрации.

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

В артерии, губчатое вещество костей, субарахноидальное и эпидуральное пространство вводят только стерильные изотонические водные растворы лекарственных средств.

Внутриартериальное введение. В артерии пораженного органа вливают антибиотики и противоопухолевые средства в высоких концентрациях. Доступ к артериям хирургический. При лечении опухолевых заболеваний создают артериовенозный шунт, чтобы исключить попадание токсических лекарственных средств в системный кровоток.

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

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

Ингаляционный путь. Ингаляции позволяют получить быстрый эффект, так как площадь контакта альвеол и капилляров очень велика (150-200 м²). Ингаляционно вводят жидкие (газообразующие) и газовые наркотические средства, а также бронхолитические средства, препараты глюкокортикоидов, местные анестетики, антибиотики. Они плохо всасываются со слизистой оболочки бронхов, создают высокую концентрацию в легких и не оказывают значительного резорбтивного действия.

При вдохе воздушный поток развивает большую скорость, но затем он встречает преграду в виде бифуркации трахеи, замедляется и становится турбулентным. В респираторных бронхиолах (ацинусах) поток воздуха приобретает хаотичный характер. Глубина проникновения в дыхательные пути

лекарственных средств в форме аэрозолей, растворов и порошков зависит от размера частиц. Частицы величиной 60 мкм оседают в глотке и попадают в желудок, размером 20 мкм - проникают в терминальные бронхиолы, величиной 2 мкм - в дыхательные бронхиолы, 1 мкм - в альвеолы. Задержка дыхания после ингаляции продлевает пребывание лекарственных средств в дыхательных путях.

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

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

При использовании порошковых ингаляторов в меньшей степени требуется синхронизация вдоха и нажатия на кнопку ингалятора. Порошковые ингаляторы управляются усилием интенсивного вдоха,

чтобы смесь микро-низированного лекарственного средства с лактулозой покинула резервуар (дозировочный диск, блистер, капсулу).

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

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

Трансдермальные терапевтические системы (ТТС) позволяют вводить лекарственные средства в большой круг кровообращения через неповрежденный кожный покров по заданной программе. В состав ТТС включают лекарственные средства для профилактики или длительного лечения хронических заболеваний. Применяют ТТС, содержащие фентанил, бупренорфин, диклофенак, лидокаин (при боли), ротигодин (при болезни Паркинсона), ривастигмин (при болезни Альцгеймера),

эстрадиол (при климаксе), этинилэстрадиол и норэргестромин (как противозачаточные средства). Для облегчения симптомов, связанных с отказом от курения, применяют ТТС с никотином.

Другие пути введения. Лекарственные средства также применяют в глазных, ушных и назальных каплях, вводят в уздечку языка.

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

Глава 2 РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОРГАНИЗМЕ

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

При внутривенном введении наибольшая концентрация лекарственных средств вначале создается в органах с обильным кровоснабжением: сердце, печень, почки, легкие, эндокринные железы, получающих 2/3 минутного объема крови. Спустя 6-10 мин лекарства перераспределяются в органы с менее интенсивным кровоснабжением - скелетные мышцы и жировую ткань. При внутримышечном, подкожном введении и приеме внутрь процессы всасывания и распределения происходят параллельно.

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

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

ГИСТОГЕМАТИЧЕСКИЕ БАРЬЕРЫ

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

Капиллярная стенка

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

Гематоэнцефалический барьер

ГЭБ защищает головной и спинной мозг от проникновения эндогенных биологически активных веществ, бактерий, вирусов, ксенобиотиков. Он состоит из двухмембранного слоя эндотелия, базальной мембраны (волокон, перicytes) и астроцитарной муфты.

Капилляры ГЭБ не имеют пор и фенестр, отличаются особо прочными межэндотелиальными соединениями (плотные, щелевые, адгезивные контакты). Эндотелий капилляров мозга обладает высоким электрическим сопротивлением, не способен к пиноцитозу, содержит в 5-10 раз больше митохондрий, чем эндотелий периферических сосудов. На мембране эндотелия локализованы ферменты, участвующие в метаболизме веществ в процессе их транспорта через ГЭБ. Базальная мембрана толщиной 40-50 нм состоит из коллагена IV типа, гепарана сульфата, ламинина, фибронектина.

Перicytes - удлиненные клетки с многочисленными отростками, окружают капилляры и посткапиллярные вены. Контактуют с эндотелием и симпатическими аксонами, поддерживают тонус базальной мембраны, синтезируют факторы роста, способны к фагоцитозу, продукции иммунорегуляторных белков и сокращению. При сокращении перicytes суживают сосуды и ухудшают мозговой кровоток.

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

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

Через ГЭБ проникают не связанные с белками молекулы размером менее 10-15 нм. Типы транспорта: простая диффузия липофильных веществ, транс-

порт аминокислот при участии Na^+ -независимого транспортера, глюкозы с помощью транспортера глюкозы GLUT1, активный транспорт. Осмотически активные средства (маннитол), повреждая ГЭБ,

усиливают отек мозга и способствуют поступлению в него эндогенных токсических веществ (например, билирубина).

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

Лекарственные средства удаляются из головного мозга при участии глико-протеина Р, транспортеров органических анионов и катионов. Гликопротеин Р локализован в апикальной мембране эндотелия сосудистого сплетения желудочков. Благодаря этому белку многие лекарственные средства не способны воздействовать на ЦНС. В частности, антигистаминные средства II генерации (лоратадин, цетиридин) активно удаляются из головного мозга с помощью гликопротеина Р и не вызывают снотворного эффекта. Противорвотное средство домперидон блокирует D₂-рецепторы триггерной зоны рвотного центра, не защищенной ГЭБ, но быстро удаляется гликопротеином Р из других структур головного мозга.

Гематоофтальмический барьер

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

Плацентарный барьер

Плацентарный барьер разделяет кровообращение матери и плода. Возможность проникновения через этот барьер зависит от физико-химических свойств лекарственных средств, их концентрации в плазме, морфофункционального состояния плаценты в разные сроки беременности, интенсивности плацентарного кровотока. К плоду поступают не связанные с белками растворимые в липидах лекарственные средства с молекулярной массой менее 1 кДа. Для четвертичных азотистых соединений и высокомолекулярных веществ (кровезаменителей, гепарина натрия, инсулина) плацентарный барьер непроницаем. Типы транспорта через плаценту: простая диффузия, активный транспорт и пиноцитоз.

Лекарственные средства могут оказывать повреждающее действие на плод. Оно частично обусловлено особенностями его кровообращения. После прохождения через плаценту лекарства попадают в пупочную вену, затем 60-80% крови направляется в печень через воротную вену, а остальные 20-40% пуповинного кровотока шунтируются непосредственно в нижнюю полую вену и системный кровоток без детоксикации в печени. От токсического действия лекарственных средств плод защищают изофермент цитохрома P450 1A1 и гликопротеин Р. Гликопротеин Р находится в слое синцитиотрофобластов плаценты и переносит лекарственные средства из кровотока плода в кровоток матери.

Лекарственные средства могут вызывать аномалии у плода вследствие антагонизма с фолиевой кислотой, окислительного стресса, нарушений функционирования нейромедиаторов и гормонов. Гиполипидемические средства группы статинов, нарушая синтез холестерина, тормозят образование белкового морфогенетического фактора хеджхог (от англ. hedgehog - дикобраз), участвующего в росте, дифференцировке тканей и морфогенезе. Вальпроевая кислота вызывает ацетилирование гистонов с нарушением конформации хроматина.

Помимо прямого воздействия на плод, лекарственные средства могут суживать артерии плаценты и нарушать доставку кислорода и питательных веществ к плоду, ухудшать кровоснабжение плода вследствие сильного сокращения мускулатуры матки и пережатия кровеносных сосудов, расположенных между ее мышечными слоями. Следует также учитывать низкую скорость биотрансформации лекарственных средств у плода.

В связи с опасностью эмбриолетального, эмбриотоксического, тератогенного и фетотоксического эффектов многие лекарственные средства противопоказаны при беременности. Однако большое количество женщин, не зная о беременности, непреднамеренно принимают лекарственные средства,

90% беременных вынуждены продолжать прием лекарственных средств по поводу хронических заболеваний или для лечения осложнений беременности.

У беременных в силу этических ограничений не проводят широкие клинические исследования лекарственных средств. Основную информацию получают в ходе проспективных, ретроспективных и когортных исследований и опросов.

Лекарственные средства служат причиной 1-3% врожденных аномалий. При этом психомоторные нарушения могут проявляться в школьном возрасте, когда их трудно связать с нежелательным действием лекарственного средства, принятого матерью во время беременности.

Лекарственные средства по степени опасности для эмбриона и плода разделяют на пять категорий риска (большинство лекарственных средств в этом перечне относится к категории С).

► Категория А (от англ. absent - отсутствие) - лекарственные средства, оцениваемые на основании экспериментальных и клинических исследований как безвредные в I триместре и более поздние сроки беременности.

► Категория В (от англ. best - лучшие) - лекарственные средства, не оказавшие эмбриотоксического и тератогенного действия у экспериментальных животных либо вызывающие слабый повреждающий эффект в эксперименте, но он не регистрируется у детей, матери которых принимали данное лекарственное средство в I триместре беременности.

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

► Категория D (от англ. dangerous - опасные) - лекарственные средства, создающие риск для эмбриона и плода, но их назначение возможно, если польза от лечения матери выше потенциального риска для плода (лекарственное средство назначают в угрожающей жизни ситуации или для лечения тяжелого заболевания, при котором менее опасные лекарства неэффективны).

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

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

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

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

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

После 11-го дня, когда начинается органогенез, практически все лекарственные средства могут вызывать эмбриотоксический и тератогенный эффекты. Наиболее уязвимые органы - головной мозг, сердце, нёбная пластинка и внутреннее ухо. Врожденные уродства возникают, если лекарственное средство с соответствующей тропностью было введено именно в период формирования данного

органа. Известно, что лития карбонат вызывает пороки сердца только при приеме в период формирования сердечной трубки. Ухо и почки закладываются у эмбриона одновременно. Лекарственные средства могут нарушать слух и функции почек.

Между 4-й и 9-й неделями беременности лекарственные средства обычно не вызывают серьезных врожденных дефектов, но могут нарушать рост и функционирование нормально сформированных органов и тканей. После 9-й недели структурные дефекты, как правило, не возникают. Возможны нарушения метаболических процессов и постнатальных функций, включая поведенческие расстройства. Примеры эмбриотоксического и тератогенного действия лекарственных средств приведены в табл. 2.1.

Таблица 2.1. Лекарственные средства, нарушающие рост и развитие плода

Лекарственные средства	Возможное нежелательное действие на плод
β-Адреноблокаторы	При применении на протяжении всей беременности - замедление роста, гипогликемия и брадикардия у плода
Бензодиазепины, фенobarбитал	Атрезия желудочно-кишечного тракта, расщелины твердого нёба у плода, лекарственная зависимость, угнетение новорожденного

Окончание табл. 2.1

Лекарственные средства	Возможное нежелательное действие на плод
Пропрофол	Неонатальная депрессия
Противоэpileптические средства	Высокий риск дефектов нервной трубки и кровотечений вследствие гипofибриногемии; плода, вызывают краниофациальные дефекты; вальпроевая кислота в дозах >1 г/сут оказывает
Морфин	Угнетение дыхательного центра у плода, абстинентный синдром у новорожденного
Кодеин	Незаращение верхнего нёба, паховые грыжи у плода, абстинентный синдром у новорожденного
Лития карбонат	Опасность кардиоваскулярной аномалии Эбштейна (деформации трехстворчатого клапана)
Нестероидные противовоспалительные средства	Сужение и закрытие артериального протока с развитием легочной гипертензии начиная со 2-й трети беременности; абerrации и кровотечение у плода (особенно опасны индометацин и диклофенак). Ацетилсалициловая кислота вызывает у плода петехиальные высыпания, субконъюнктивальное кровоизлияние.
Бозентан	Краниофациальная мальформация у плода
Ацетазоламид	Сдвиг pH крови плода в кислую сторону, нарушение формирования конечностей
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы АТ ₂ рецепторов ангиотензина II	Олигогидроамниоз, тубулярная нефропатия, гипоплазия легких и почек, контрактура конечностей, экзэнцефалией у плода, длительная анурия и анемия в раннем постнатальном периоде
Варфарин	Кровоизлияние в головной мозг, выступающая форма лба, седловидный нос, кальцификация бронхов у плода
Антигипертензивные средства в больших дозах	Фетальный или неонатальный зоб, гипотиреоз у плода

Глюкокортикоиды	Гипотрофия, расщелины нёба, дефекты развития нервной системы у плода
Препараты андрогенов, анаболические стероиды	Маскулинизация женского плода
Препараты эстрогенов	Урогенитальные нарушения у мужского и женского плодов
Препараты ретиноидов	Краниофациальные и кардиоваскулярные аномалии у плода
Тетрациклины	Пигментация и деформация зубов, замедление роста костей у новорожденного
Аминогликозиды	Поражение у плода внутреннего уха с риском глухоты и вестибулярных расстройств, нефропатия

ДЕПОНИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Лекарственные средства транспортируются к циторецепторам и органам элиминации в комплексе с белками плазмы. Слабые кислоты связываются с альбуминами, слабые основания - с кислым α_1 -гликопротеином и липопротеинами (табл. 2.2). Адсорбция на белках обратима и происходит по принципу комплементарности при участии вандерваальсовых, водородных, ионных, дипольных сил взаимодействия. Ковалентные связи (алкилирование белков) устанавливаются редко. Катионы аминов образуют с анионами карбоновых кислот в молекулах белков ионные и водородные связи, затем они дополнительно стабилизируются вандерваальсовыми связями. При взаимодействии лекарственных средств с ароматическими группами белков гидрофобные связи дополняются комплексообразованием с переносом заряда. Связывание с белками плазмы превращает водорастворимые лекарственные средства в ли-пофильные.

Связанная с белками фракция лекарственного средства не оказывает фармакологического действия, но пополняет активную свободную фракцию по мере ее удаления из кровотока.

Более чем на 90% с белками связываются β -адреноблокатор пропранолол, противосудорожное средство фенитоин, НПВС, антипсихотические средства хлорпромазин и галоперидол, анксиолитики хлордиазепоксид и диа-зепам, трициклические антидепрессанты, мочегонное средство фуросемид. Специфические транспортные белки есть у витаминов, гормонов, железа.

При высокой степени связи с белками действие лекарственных средств наступает позднее. Увеличение фракции α_1 -гликопротеина у больных инфарктом миокарда и острыми воспалительными заболеваниями уменьшает эффективность фармакотерапии соответственно пропранололом и диклофенаком. Напротив, дефицит белков плазмы при недоношенности, гипотрофии детей, голодании, заболеваниях печени и почек, ожогах сопровождается ростом доли свободной фракции и усилением фармакологического эффекта.

Если лекарственное средство имеет выраженное сродство к тканевым белкам, его концентрация в плазме оказывается ниже, чем в органах. Известно, что НПВС (фенилбутазон, диклофенак) связываются с белками синовиальной

Таблица 2.2. Белки плазмы и форменные элементы, связывающие лекарственные средства

Белки, форменные элементы	Лекарственные средства
Альбумины	Ацетилсалициловая кислота, фенилбутазон, фуросемид, пенициллины, цефалоспорины, сульфаниламиды
Липопротеины	Хлорпромазин, имипрамин, тетрациклины
Кислый α_1 -гликопротеин	Лидокаин, пропранолол, имипрамин, верапамил, дипиридамол

γ-Глобулины	Морфин, кодеин
Эритроциты	Местные анестетики, хлорпромазин, имипрамин, менадиона натрия бисульфит, нитрофураны

жидкости и через 12 ч после приема накапливаются в воспаленных суставах. Концентрация в миокарде сердечного гликозида дигоксина в 4-10 раз больше, чем в плазме. Цефалоспорины значительно связываются с белками асцитиче-ской жидкости.

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

Лекарственные средства могут конкурировать за связь с белками между собой и с естественными метаболитами. Лекарства группы слабых кислот вытесняют билирубин и создают опасность энцефалопатии у новорожденных. Фармакологическая несовместимость, возникающая в результате взаимодействия лекарственных средств с белками плазмы, рассмотрена в главе 85.

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

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

Связывание лекарственных средств с белками плазмы зависит от многих факторов. В детском возрасте этот процесс ослаблен (для пропранолола, фенитоина, диазепама, теофиллина, ампициллина), так как у детей менее активен синтез альбуминов и кислого α_1 -гликопротеина в печени, белки имеют качественно иную последовательность аминокислот, перегружены продуктами метаболизма (билирубином, жирными кислотами, стероидными гормонами).

В плазме пожилых людей возрастает количество α_1 -гликопротеина, на 10-20% снижается содержание альбуминов, поэтому уменьшается доля свободной фракции прокаинамида, вдвое повышается концентрация свободного напроксена.

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

Под генетическим контролем находятся расположение остатков сиаловой кислоты и композиция пептидной цепи в молекулах α_1 -гликопротеина. Это также влияет на степень связывания лекарственных средств.

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

Для направленного транспорта лекарственных средств в зону патологического процесса применяют меченные антителами липосомы, капсулы из альбумина, эритроциты, магнитные микросферы. Модифицированные аутологичные эритроциты,

несущие лекарственные средства, распознаются фагоцитами селезенки и печени, что можно использовать для создания высоких концентраций противоопухолевых средств при опухолях печени, антибиотиков при холецистите.

Перспективным транспортером лекарственных средств являются углеродные фуллерены - наносферы или нанотрубки C_{60} , C_{70} или C_{90} с упорядоченно расположенными на поверхности химическими группами и полостью внутри. Размер фул-леренов составляет 0,3-0,8 нм. Фуллерены названы в честь

английского инженера и дизайнера Р. Бакмистера Фуллера, создавшего геодезические конструкции по типу строения углеродных фуллеренов.

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

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

Глава 3 ЭЛИМИНАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. БИОТРАНСФОРМАЦИЯ

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

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

Лекарственные средства элиминируются из плазмы согласно экспоненциальной кинетике первого порядка: выводится постоянная доля вещества за единицу времени. Элиминацию лекарственных средств характеризуют рядом фармакокинетических параметров:

- ▶ константа скорости элиминации - доля лекарственного средства, удаляемая за единицу времени (измеряется в процентах);
- ▶ период полуэлиминации - время, за которое концентрация лекарственного средства в плазме уменьшается наполовину ($T_{1/2}$);
- ▶ клиренс (от англ. *clearance* - очищение) - объем жидких сред организма, освобождающихся от лекарственного средства в результате биотрансформации и экскреции (измеряют в мл/мин на килограмм массы тела).

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

При повторном применении лекарственных средств в биофазе циторецепторов создается равновесное состояние, когда количество поступающего вещества равно количеству элиминируемого. При равновесном состоянии концентрация лекарственного средства колеблется в небольших пределах, а фармакологические эффекты проявляются в полной мере. Обычно равновесное состояние наступает через 3-5 периодов полуэлиминации.

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Биотрансформация представляет собой метаболические превращения лекарственных средств. В большинстве реакций образуются метаболиты,

более полярные, чем исходные лекарственные средства. Полярные метаболиты хуже растворяются в липидах, но обладают хорошей растворимостью в воде, а значит, в меньшей мере подвергаются энтерогепатической циркуляции (выведению с желчью в кишечник и повторному всасыванию в кровь)

и реабсорбции в почечных канальцах. Без биотрансформации одна терапевтическая доза снотворного средства фенobarбитала могла бы находиться в организме 100 лет.

Эндобиотики подвергаются превращениям под влиянием специфических ферментов, осуществляющих метаболизм их эндогенных аналогов. Ксенобиотики используют для метаболизма ферменты с малой субстратной специфичностью, например, окисляются при участии цитохрома P450.

Предшественник цитохрома P450 появился у бактерий в протерозое примерно 1,5 млрд лет назад. После расхождения путей эволюции растений и животных около 1,2 млрд лет назад у животных появились изоферменты 3 и 4 цитохрома P450 для обезвреживания токсических веществ растений. Выход живых существ из моря на сушу в девоне около 400 млн лет назад сопровождался возникновением большого числа новых видов растений, часть которых образовывала неизвестные ранее токсические продукты. У животных для безопасного питания этими растениями сформировались изоферменты цитохрома P450 1 и 2.

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

Процессы биотрансформации разделяют на две фазы. В реакциях первой фазы - метаболической трансформации - лекарственные средства подвергаются окислению, восстановлению или гидролизу. В их молекулы включаются полярные группы кислого (гидроксил, карбонил, оксогруппа, карбоксил, тиоловая группа) и основного (аминогруппа) характера.

Большинство лекарственных средств преобразуется в неактивные метаболиты, но также могут появляться активные и токсические производные (табл. 3.1). В редких случаях изменяется характер фармакологической активности. Благодаря этому явлению был открыт один из первых антидепрессантов - ипрониазид. Изначально ипрониазид использовали как противотуберкулезное средство, но потом обнаружили, что он оказывает тимоаналептическое действие (улучшает настроение) при депрессии. В реакции деалкилирования ипрониазид превращается в изониазид, используемый только как противотуберкулезное средство.

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

Таблица 3.1. Активные метаболиты лекарственных средств

Лекарственное средство	Активный метаболит
Прокаинамид	N-ацетилпрокаинамид
Пропранолол	Гидроксипропранолол
Хлордiazепоксид	Деметилхлордiazепоксид, нордазепам, оксазепам
Дiazепам	Нордазепам, оксазепам
Имипрамин	Дезипрамин
Амитриптилин	Нортиптилин

Теофиллин	Кофеин
Кодеин	Морфин
Ацетилсалициловая кислота	Салициловая кислота
Фенилбутазон	Оксифенилбутазон
Метилдопа	Метилнорэпинефрин
Спиронолактон	Канренон

РЕАКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ Окисление

В ЭПР функционируют дыхательные цепи, зависящие от никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ) и никотинамидадениндинуклеотида (НАД). В НАДФ-зависимой системе терминальным переносчиком электронов служит цитохром Р-50 - мембраносвязанный липофильный фермент группы многоцелевых монооксигеназ¹. Цитохром Р450 имеет строение гемопротейна: состоит из глобулярного белка и железопорфиринового комплекса (атом железа в степени окисления +3, порфириновый макроцикл, осевые лиганды). Буква Р в названии - первая буква слова «пигмент», число 450 означает, что восстановленный, связанный с оксидом углерода цитохром наиболее активно поглощает излучение с длиной волны 450 нм.

Цитохром Р450 глубоко погружен в липидный бислой мембраны ЭПР и функционирует совместно с НАДФ-зависимым цитохром Р450-редуктазой. Соотношение количества молекул цитохрома Р450 и редуктазы составляет 10:1. Активные центры этих ферментов ориентированы на цитоплазматическую поверхность ЭПР. Цикл окисления лекарственных средств при участии цитохрома Р450 состоит из следующих реакций (рис. 3.1):

- ▶ окисленный цитохром Р450 соединяется с лекарственным средством;
- ▶ цитохром восстанавливается электроном НАДФН, реакцию катализирует цитохром Р450-редуктаза;

¹ Монооксигеназы включают кислород в окисляемые субстраты.

- ▶ восстановленный цитохром связывается с молекулярным (триплетным) кислородом;
- ▶ кислород активируется электроном НАДФН, триплетный кислород становится синглетным;
- ▶ на финальном этапе один атом кислорода включается в молекулу окисляемого лекарственного средства, второй - в молекулу воды;
- ▶ цитохром Р450 регенерирует в исходную окисленную форму. НАД-зависимая дыхательная цепь включает цитохром b₅, НАДН-цитохром

хром b₅-редуктазу и стероил-КоА-десатуразу (коэнзим А). Гемсодержащий фермент цитохром b₅ состоит из глобулярного цитозольного домена, связанного с редуктазой, и короткой спирализованной гидрофобной цепи, погруженной в мембрану ЭПР. Электроны от НАДН переносятся редуктазой на окисленный атом железа цитохрома b₅. Стероил-КоА-десатураза катализирует образование двойных связей в жирных кислотах.

Суперсемейство цитохромов Р450 поражает своими почти неограниченными метаболическими возможностями. Оно включает более 1000 клонированных вариантов, способных катализировать около 60 типов ферментативных реакций с тысячами субстратов как эндогенных (стероиды, жирные кислоты, простагландины, лейкотриены, цитокины, биогенные амины), так и

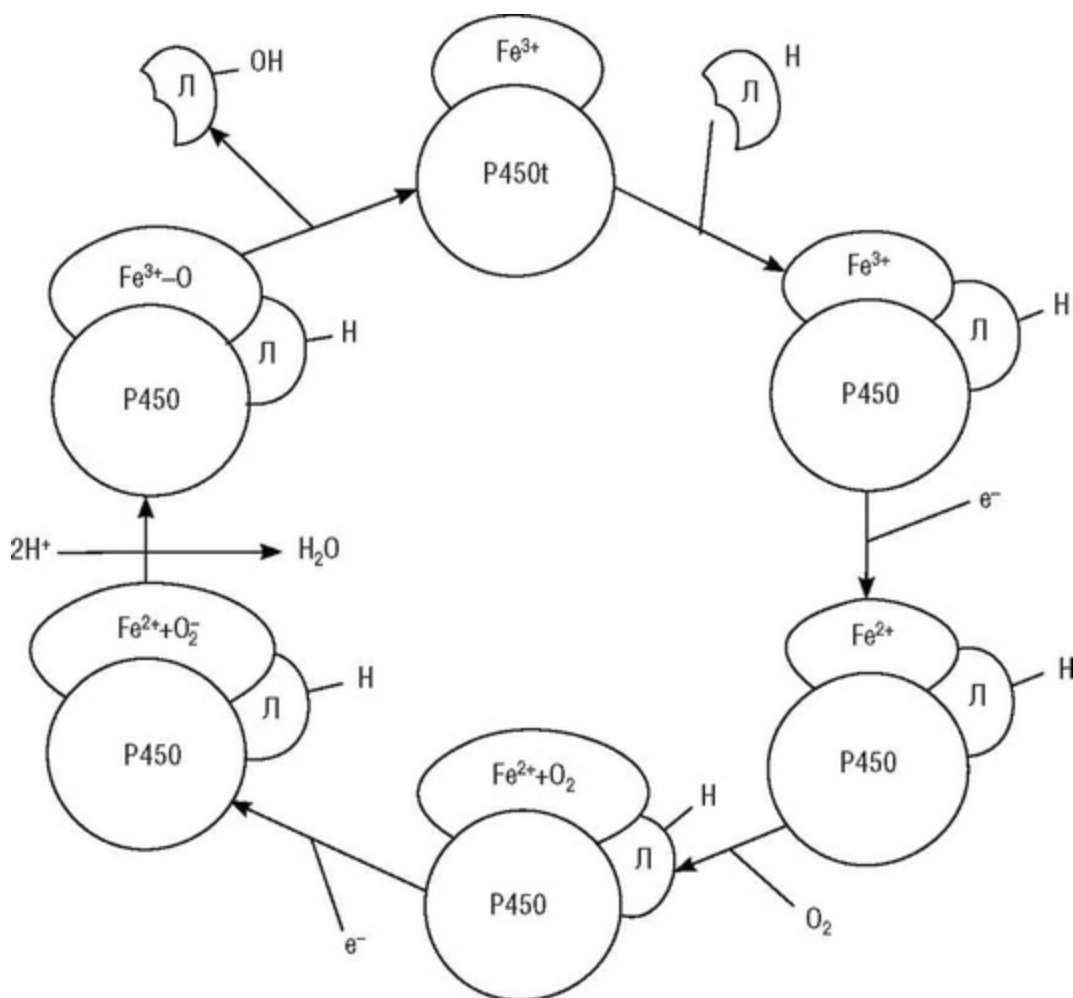


Рис. 3.1. Механизм окисления лекарственных средств при участии цитохрома P450

ксенобиотиков. В клетках человека обнаружено 18 семейств цитохрома P450, разделенных на 44 подсемейства. Названия изоферментов цитохрома P450 обозначают символом CYP, первая цифра означает семейство, затем следует латинская буква, указывающая подсемейство, последняя цифра соответствует конкретному полипептиду. В молекулах изоферментов одного семейства идентичны более 40% аминокислот, в молекулах одного подсемейства - более 55%.

Метод фенотипирования позволяет установить субстратную специфичность изоферментов цитохрома P450 по соотношению концентраций неизмененного вещества и его метаболитов в крови. Методом генотипирования с помощью полимеразной цепной реакции изоферменты идентифицируют по их генам, так как каждый изофермент кодируется одним из 53 генов, локализованных в разных локусах хромосом. Большинство реакций катализируют изоферменты цитохрома P450 семейств 1, 2 и 3 (рис. 3.2, табл. 3.2).

Реакции окисления, катализируемые цитохромом P450, могут расщепляться с образованием свободных радикалов кислорода и токсических

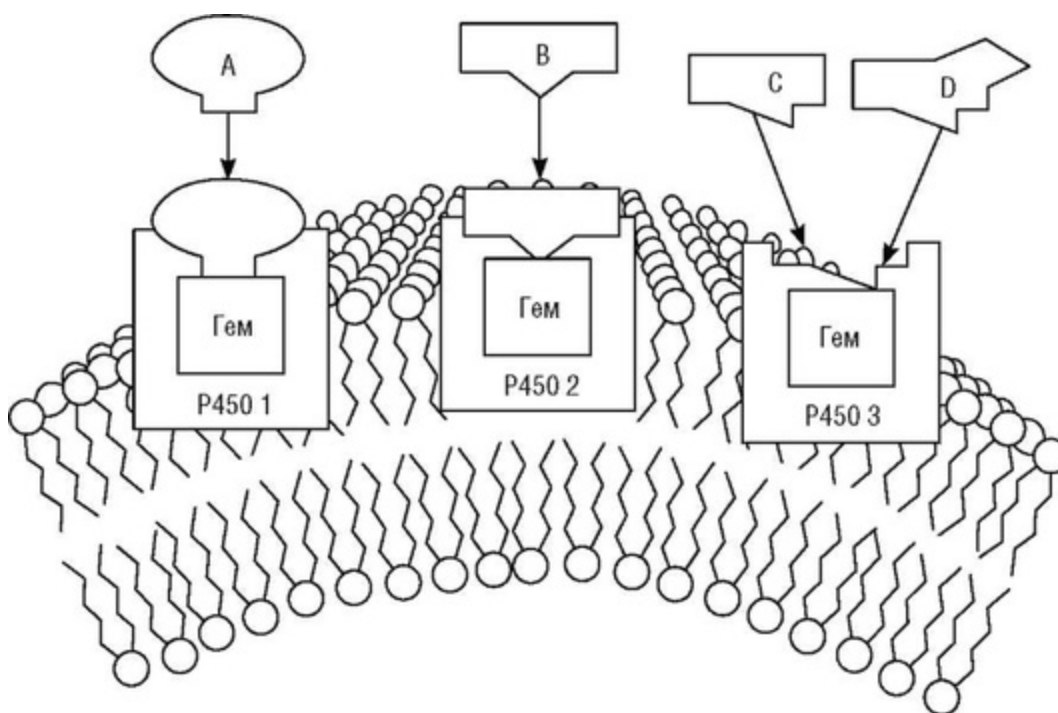


Рис. 3.2. Изоферменты цитохрома Р450

Таблица 3.2. Участие изоферментов цитохрома Р450 в метаболизме лекарственных средств

Изофермент	Доля в метаболизме, %
<i>CYP3A4</i>	40
<i>CYP2D6</i>	20
<i>CYP2C9</i>	18
<i>CYP1A2</i>	12
<i>CYP2C19</i>	10

промежуточных продуктов (эпоксидов, N-, S-оксидов, альдегидов). Свободные радикалы и активные интермедиаты, инициируя перекисное окисление мембранных липидов, вызывают некроз клеток, мутации, тератогенный и эмбриотоксический эффекты, способствуют появлению неоантигенов, провоцируют канцерогенез и ускоряют старение. По этой причине не существует абсолютно безвредных ксенобиотиков.

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

Ксенобиотики в процессе окисления могут разрушать цитохром Р450. Такие вещества получили название «суицидные субстраты». Свойствами суицидных субстратов обладают четыреххлористый углерод, галотан и парацетамол, преобразуемые цитохромом Р450 в свободные радикалы. Эффект этих веществ можно рассматривать не только как токсический, но и как протективный: под их влиянием элиминируются молекулы цитохрома Р450, генерирующие реакционноспособные метаболиты.

Восстановление

Восстанавливаются альдегиды, кетоны и карбоновые кислоты. Ароматические соединения, содержащие нитрогруппу, подвергаются в анаэробных условиях нитроредукции. Промежуточные продукты этой реакции - нитрозо- и гидроксиламиносоединения. В печени функционируют микросомальная и цитоплазматическая нитроредуктазы, в кишечнике - бактериальная нитроредуктаза.

Лекарственные средства с азогруппой восстанавливаются в первичные амины в микросомах печени и кишечной микрофлорой; например, сульфа-салазин, применяемый для лечения язвенного колита, ферментом микрофлоры кишечника расщепляется по азосвязи с образованием сульфапиридина и 5-аминосалициловой кислоты.

Гидролиз

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

В медицинской практике применяют пролекарства, активируемые гидролазами. Блокаторы АТ₁-рецепторов ангиотензина II олмесартана медоксомил и азилсартана медоксомил в кишечнике гидролизуются с образованием соответственно олмесартана и азилсартана. Антикоагулянт непрямого действия дабигатран этексилат при участии карбоксиэстераз плазмы и печени гидро-лизуется в активный дабигатран.

РЕАКЦИИ КОНЬЮГАЦИИ

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

О-, N- и S-глюкурониды хорошо растворяются в воде и экскретируются с мочой и желчью. После экскреции с желчью глюкурониды под влиянием β-глюкуронидазы кишечных бактерий превращаются в исходные липофильные вещества, затем всасываются в кровь, что дает начало энтерогепатической циркуляции. В энтерогепатическую циркуляцию вовлекаются стероидные гормоны, дигоксин, хлорамфеникол.

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

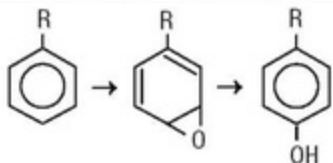
При ацетилировании ацетил-радикал переносится с коэнзима А (КоА) на молекулы аминов, гидразинов, сульфаниламидов. Реакцию катализирует ацетилтрансфераза цитозоля клеток. Ацетилированные метаболиты плохо растворяются в воде и медленно элиминируются.

Метилирование - перенос метила с S-аденозилметионина на лекарственное средство при участии метилтрансферазы. Это единственная реакция конъюгации, в которой не образуются полярные метаболиты.

В реакциях конъюгации могут образовываться токсические метаболиты: N-сульфозфиры, N-ацетоксиариламины. Они алкилируют ДНК и вызывают мутагенез и канцерогенез.

Примеры реакций биотрансформации ксенобиотиков приведены в табл. 3.3.

Таблица 3.3. Реакции биотрансформации ксенобиотиков

Реакции		Лекарственные средства
Окисление		
Алифатическое гидроксилирование	$\text{RCH}_2\text{CH}_3 \rightarrow \text{RCH}(\text{OH})\text{CH}_3$	Ибупрофен, циклоспорин
Ароматическое гидроксилирование		Фенобарбитал, фенитоин, фенилбутазон, пропранолол
О-деалкилирование	$\text{ROCH}_3 \rightarrow \text{ROH} + \text{HC} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H} \end{smallmatrix}$	Кодеин, индометацин

Реакции		Лекарственные средства
N-деалкилирование	$\text{RNHCH}_3 \rightarrow \text{RNH}_2 + \text{HCF}$	Морфин, кодеин, диазепам
Окислительное дезаминирование	$\text{RCH}_2\text{NHNH}_2 \rightarrow \text{NH}_3 + \text{HCf}$ $\text{RCH}_2\text{NHNH}_2 \rightarrow \text{RCH}_2\text{NH}_2 + \text{H}_2\text{N}_2$	Норэпинефрин, эпинефрин
Восстановление		
Восстановление альдегидов, кетонов, кислот	$\text{OOH} \text{ II } \text{I} \text{ R}_1\text{CR}_2 \rightarrow \text{R}_1\text{CHR}_2$	Варфарин
Нитроредукция	$\text{RNO}_2 \rightarrow \text{RNH}_2$	Нитразепам, хлорамфеникол
Азоредукция	$\text{R}_1\text{N} = \text{NR}_2 \rightarrow \text{R}_1\text{NH}_2 + \text{R}_2\text{NH}_2$	Сульфасалазин
Гидролиз		
Гидролиз эфиров	O II $\text{R}_1\text{COR}_2 \rightarrow \text{R}_1\text{COOH} + \text{R}_2\text{OH}$	Ацетилсалициловая кислота
Гидролиз амидов	O II $\text{R}_1\text{CNHR}_2 \rightarrow \text{R}_1\text{COOH} + \text{R}_2\text{NH}_2$	Лидокаин, прокаинамид
Конъюгация		
Глюкуронирование	COOH COOH $[\text{H}_2\text{O} + \text{R-OH} \rightarrow \text{ROH} + \text{H}_2\text{O}]$ OH UDF OH	Морфин, парацетамол
Сульфатирование	O II $\text{ROH} \rightarrow \text{R-O-S-OH II}$	Парацетамол, метилдопа

	O $++$ 3'-фосфоаденозил- 3'-фосфоаденозил-5'-фосфосульфат 5'-фосфат	
Ацетилирование	$O \ O \ II \ II$ $RNH_2 + C- * C + KoA - SH \rightarrow KoAS \ CH_3 \ RNH \ CH_3$ Ацетил-коэнзим А	Клоназепам, сульфамиды
Метилирование	$R - X - H \rightarrow R - X - CH_3$ $++$ S-аденозил- S-гомоцистеин метионин	Норэпинефрин, эпинефрин

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БИОТРАНСФОРМАЦИИ

Особенностью человека является относительно раннее появление в онтогенезе ферментов метаболизма лекарственных средств. Система ферментов печени начинает функционировать на 6-8-й неделе гестации. Биотрансформация лекарств происходит также в плаценте. К моменту рождения могут окисляться многие химические соединения, хотя активность ферментов биотрансформации у детей составляет только 20-80% активности у взрослых. Активность изофермента 3A4 у новорожденных составляет 10%, у детей в возрасте 5 лет - 25% активности у взрослых. Реакции конъюгации с глюкуроновой и серной кислотами в полной мере включаются в метаболизм лекарственных средств только к концу первого года жизни ребенка. У новорожденных функционирует атипичный изофермент 3A7, преобладают реакции метилирования: теофиллин превращается в кофеин.

В пожилом возрасте метаболическая трансформация лекарственных средств (про-пранолола, анксиолитиков, антидепрессантов) замедляется вследствие уменьшения на 18-25% массы паренхимы печени, перестройки ее структуры, накопления в гепа-тоцитах липофусцина, ухудшения печеночного кровотока, низкой активности цитох-рома P450. Реакции глюкуронирования обычно не нарушаются. У пожилых возможны качественные изменения реакций биотрансформации. Известно, что у лиц молодого возраста преобладает ацетилирование изониазида, а у пожилых людей - его окисление.

У женщин выше, чем у мужчин, активность изофермента 3A4, поэтому значительно быстрее элиминируются его субстраты: эритромицин, верапамил. Эстрогены ингибируют изоферменты 1A2 и 2D6, что замедляет инактивацию антипсихотического средства клозапина. В печени женщин медленнее протекает конъюгация салициловой кислоты с глицином.

Во время беременности биотрансформация ряда лекарственных средств (фени-тоина, гидрокортизона) замедляется, так как гормоны прогестерон и прегнандиол ингибируют цитохром P450 и глюкуронилтрансферазу. Кроме того, следует учитывать пониженное содержание альбуминов в крови беременных, увеличение у них объема распределения лекарственных средств, усиление почечной экскреции.

При голодании окисление лекарственных средств тормозится, так как возникает дефицит цитохрома P450 и микросомальных белков, изменяется структура ЭПР печени. Напротив, реакции глюкуронирования при безбелковой диете усиливаются. Недостаток в пищевом рационе липотропных веществ - метионина, холина, витамина B₁₂ - сопровождается нарушением биотрансформации из-за жировой дистрофии печени. Полиеновые жирные кислоты, витамины А, В₁, С и Е активируют биотрансформацию. Углеводы стимулируют глюкуронирование, серосодержащие аминокислоты - сульфатирование.

В состав табачного дыма входят как индукторы, так и ингибиторы биотрансформации. Кадмий и полициклические углеводороды повышают активность изоферментов 1A1 легких и 1A2 печени, а оксид углерода, акролеин и синильная кислота замедляют реакции биотрансформации.

У больных гепатитом и циррозом печени уменьшается активность цитохрома P450 и систем конъюгации, ухудшается белковосинтетическая функция печени, формируются портокавальные анастомозы (между воротной и нижней полрой венами).

Возможны индивидуальные колебания скорости биотрансформации, обусловленные однонуклеотидным полиморфизмом генов, кодирующих синтез

ферментов биотрансформации. Полиморфные участки генов получили название «полиморфные маркеры». Изучением генетических особенностей, влияющих на фармакокинетику и фармакодинамику, занимается фармакогенетика. Фармакогенетическое исследование позволяет индивидуализировать выбор лекарственных средств и режим их назначения.

Наибольшим полиморфизмом обладают изоферменты 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4. Аллельные варианты изофермента 2D6 модифицируют окисление β -адреноблокаторов, кодеина, антипсихотических средств, антидепрессантов. Например, при генотипе CYP2D6*1/*1 стартовая доза β -адреноблокатора метопролола для лечения ХСН составляет 100-150 мг/сут, при генотипе CYP2D6*1/*4 - 75 мг/сут, при генотипе CYP2D6*4/*4 - 50 мг/сут. Аллельные варианты CYP2C9 влияют на метаболизм антагониста АТ₁-рецепторов лозар-тана, антикоагулянта непрямого действия варфарина. У пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий, являющихся носителями CYP2C9*3, варфарин в дозе 5 мг/сут значительно чаще вызывает кровотечения, чем при генотипах CYP2C9*1 и CYP2C9*2.

Аллельные варианты изофермента 2C19 значительно изменяют антиагрегантную активность клопидогрела. При варианте гена CYP2C19*2 уменьшается преобразование клопидогрела в активный метаболит, соответственно у больных инфарктом миокарда повышается риск тромбоза имплантированных стентов коронарных артерий. При варианте CYP2C19*17 ускоряется окисление клопидогрела в активный метаболит с риском кровотечения.

Фармакогенетические исследования позволяют предусмотреть риск развития поздних дискинезий при антипсихотической терапии. Максимальная опасность двигательных нарушений характерна для сочетания мутаций генов CYP1A2 и D-рецепторов.

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

В зависимости от скорости ацетилирования субстратов (изониазида, антиаритмического средства прокаинамида) выделяют группы медленных, средних и быстрых инактиваторов (ацетилаторов). Скорость ацетилирования мало сказывается на результатах лечения, но отражается на выраженности побочных эффектов. Медленным инактиваторам лекарственные средства назначают в уменьшенной дозе в комбинации с витамином В₆. Фенотип ацетилирования сказывается на характере осложнений при инфаркте миокарда: у быстрых ацетилаторов чаще развиваются отек легких и фибрилляция желудочков, у медленных - разрыв миокарда и сердечная недостаточность.

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

Генотипирование необходимо, когда в популяции полиморфизм гена фермента, метаболизирующего выбранное лекарственное средство, регистрируется у более 10% пациентов.

ИНДУКЦИЯ И ИНГИБИРОВАНИЕ БИОТРАНСФОРМАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

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

Свойства индукторов выявлены у более чем 300 лекарственных средств. Как правило, это липофильные вещества с длительным периодом полуэлиминации: противоэpileптические средства (фенобарбитал, бензобарбитал, фенитоин, карбамазепин, окскарбазепин), анксиолитики, препараты глю-кортикоидов, антибиотики (гризеофульвин, рифампицин). Индукторы биотрансформации содержатся в продуктах питания, это фитонцид чеснока аллилсульфид, биологически активные вещества имбиря, черного перца, куркумы и некоторых сортов меда.

Индукторы типа фенобарбитала (противоэpileптические средства, анксиолитики) активируют транскрипцию генов, синтез белков, ферментов, мембранных фосфолипидов, вызывают пролиферацию ЭПР, улучшают биоэнергетику, уменьшают проницаемость мембраны лизосом. Индукторы типа полициклических углеводов (входят в состав табачного дыма, образуются в пережаренном мясе) не увеличивают содержания компонентов ЭПР.

Индукторы могут селективно ускорять синтез изоферментов цитохрома P450. Например, противоэpileптические средства, глюкокортикоиды и рифампицин увеличивают синтез изофермента 3A4. Возможна также индукция ферментов конъюгации - глюкуронилтрансферазы и глутатион-S-трансферазы. Под влиянием индукторов биотрансформация ускоряется в 2-4 раза.

При назначении лекарственных средств со свойствами индукторов необходимо учитывать их нежелательные эффекты и опасность развития фармакологической несовместимости. Индукторы ускоряют метаболизм витаминов D, K, фолиевой кислоты с опасностью развития соответственно рахитоподобной остеопатии, кровотечения и макроцитарной анемии. Описаны случаи рахитоподобной остеопатии у детей, больных эпилепсией и длительно получавших фенитоин или фенобарбитал.

Индукторы вызывают привыкание и несовместимость с лекарственными средствами, в элиминации которых преобладает метаболический клиренс.

Под влиянием фенобарбитала или антибиотика рифампицина, принятых на фоне терапии варфарином, уменьшается концентрация этого антикоагулянта в плазме и ослабляется его противосвертывающий эффект. Дозу варфарина необходимо повышать для достижения терапевтической концентрации. После отмены индукторов метаболизм варфарина замедляется, его концентрация в плазме увеличивается, что создает опасность кровотечения, если вовремя не провести коррекцию дозы.

Индукторы цитохрома P450 могут увеличивать продукцию свободных радикалов и электрофильных интермедиатов, образующих ковалентные связи с белками, нуклеиновыми кислотами и липидами. Токсические вещества активируют перекисное окисление липидов, повреждают мембраны гепатоцитов и других клеток, вызывают образование неоантигенов, мутагенез и канцерогенез.

Ингибиторы биотрансформации обратимо или необратимо уменьшают активность изоферментов цитохрома P450 и глюкуронилтрансферазы. Свойствами ингибиторов обладают антидепрессанты, фторхинолоны, антибиотики хлорамфеникол, эритромицин, кларитромицин, противоопухолевые средства, флавоноиды грейпфрута, лайма и помело. Стакан сока грейпфрута способен уменьшать клиренс блокатора кальциевых каналов нифедипина вдвое, что сопровождается опасной артериальной гипотензией и тахикардией.

Ингибиторы холинэстеразы, уменьшая активность бутирилхолинэстеразы (псевдохлинэстеразы), усиливают фармакологические эффекты местных анестетиков (прокаина, тетракаина) и других сложных эфиров. Ингибитор аль-дегидрогеназы дисульфирам пролонгирует токсическое действие ацет-альдегида. Этот эффект используют для сенсибилизирующей терапии хронического алкоголизма.

Ингибирование ферментов метаболизма может сопровождаться серьезными побочными эффектами. Хлорамфеникол потенцирует гипогликемию у больных сахарным диабетом, получающих глибенкламид. Блокатор ксанти-ноксидазы аллопуринол может спровоцировать тяжелую интоксикацию аза-тиоприном и меркаптопурином.

Глава 4 ЭКСКРЕЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

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

ПОЧЕЧНАЯ ЭКСКРЕЦИЯ

В почках лекарственные средства подвергаются фильтрации, секреции и реабсорбции. В клубочках почек хорошо фильтруются не связанные с белками лекарства и их метаболиты с молекулярной массой не более 5 кДа. Лекарственные средства с молекулярной массой 60 кДа не фильтруются. В промежуточном диапазоне молекулярной массы скорость фильтрации невелика и зависит от физико-химических свойств лекарственного средства.

Скорость клубочковой фильтрации прямо зависит от кровоснабжения почек, АД и находится в обратной зависимости от коллоидно-осмотического давления плазмы и давления в капсуле клубочка. Фильтрация замедляется при воспалительных и дегенеративных изменениях в клубочках, ухудшении почечного кровотока вследствие спазма почечных артерий, сердечной недостаточности, сосудистого коллапса, шока. Растворимые в липидах лекарственные средства фильтруются легче, чем водорастворимые, но затем подвергаются значительной реабсорбции в канальцах, так что их экскреция оказывается сравнительно небольшой.

В канальцах нефрона растворимые в липидах лекарственные средства ре-абсорбируются простой диффузией, при этом лекарства со свойствами слабых кислот всасываются более интенсивно при кислой реакции мочи, лекарства группы слабых оснований - при щелочной реакции (табл. 4.1). В норме кислотность мочи составляет 4-6.

Таблица 4.1. Экскреция лекарственных средств в зависимости от pH мочи

Экскреция выше в щелочной среде	Экскреция выше в кислой среде
Аминокислоты	Атропин
Ацетазоламид	Имипрамин
Ацетилсалициловая кислота	Кодеин
Стрептомицин	Кофеин
Сульфаниламиды	Лидокаин
Фенобарбитал	Морфин
Фенилбутазон	Хлорохин

В проксимальных извитых канальцах лекарственные средства секретируются с помощью транспортеров органических анионов и катионов. У человека функционируют 36 белков-транспортеров. В щеточной каемке нефроцитов локализован гликопротеин Р.

Лекарственные средства могут конкурировать между собой и с метаболитами организма за связь с белками-транспортерами. Это имеет клиническое значение, если секреции подвергается более 80% лекарства, у больного замедлена клубочковая фильтрация или нарушена реабсорбция. Известно, что фуросемид, замедляя секрецию индометацина и аминогликозидов, усиливает их побочные эффекты. Мочегонные средства уменьшают секрецию мочевой кислоты, что вызывает гиперурикемию и может спровоцировать обострение подагры.

У детей функции почек и экскреция лекарственных средств с мочой уменьшены по сравнению с соответствующими показателями у взрослых. Почечный кровоток у новорожденных составляет 5-6% минутного объема крови, а у взрослых - 15- 25%. Скорость клубочковой фильтрации у детей достигает

такого же уровня, как у взрослых, только к 2-2,5 мес жизни. Реабсорбция лекарственных средств в детском возрасте снижена вследствие небольшого количества нефронов и незрелости транспортных систем почек. Секреция лекарственных средств в полной мере формируется только с 8 мес жизни.

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

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

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

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

ДРУГИЕ ПУТИ ЭКСКРЕЦИИ

В полость желудка выделяются лекарственные средства со свойствами оснований, например морфин. Экскреция в желчь происходит через мембраны

гепатоцитов путем фильтрации (глюкоза*, ионы) и активной секреции при участии гликопротеина Р (дигоксин, ампициллин, рифампицин, тетрациклин, эритромицин). Концентрация в желчи этих лекарственных средств в 10-100 раз выше, чем в плазме. Глюкурониды лекарственных средств после гидролиза β-глюкуронидазой кишечных бактерий могут участвовать в энтеро-гепатической циркуляции.

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

Слюнными и потовыми железами экскретируются йодиды, бромиды, препараты железа, сульфаниламиды, некоторые антибиотики. Возможно раздражение кожи экскретируемыми веществами: при хроническом отравлении бромидом появляется угреподобная сыпь - бромодерма. Выделение железа потовыми железами пропорционально интенсивности потоотделения, при повышенном выделении пота может развиваться гипохромная анемия.

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

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

Прием многих лекарственных средств противопоказан при грудном вскармливании из-за опасности токсического действия на ребенка. Кроме того, лекарства даже в малой концентрации в молоке могут вызывать у детей аллергические реакции.

Глава 5 ФАРМАКОДИНАМИКА

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

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

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ЦИТОРЕЦЕПТОРАМИ

Циторецепторы (от греч. *kytos* - сосуд, клетка; лат. *recipere* - получать) - биомакромолекулы, генетически детерминированные для взаимодействия с биологически активными веществами, включая лекарственные средства. Циторецепторы сформировались в процессе эволюции для взаимодействия с эндогенными лигандами: нейромедиаторами, гормонами, факторами роста, аутокоидами. Большинство лекарственных средств взаимодействует с цито-рецепторами. Нерепепторным механизмом действия обладают осмотические мочегонные средства, кровезаменители, комплексообразователи.

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

Концепцию циторецепторов предложили Пауль Эрлих и Джон Ленгли в начале XX в. П. Эрлих считал, что функции рецепторов выполняют молекулярные боковые цепи клеточной протоплазмы, способные воспринимать питательные вещества и токсины. Боковые цепи, циркулирующие в крови, образуют антитоксины (антитела). Рецепторами являются также «крайние образования» чувствительных клеток. Они превращают физическую или химическую энергию раздражения в возбуждение чувствительных нервов. Дж. Ленгли установил, что яд кураре устраняет сокращение скелетных мышц, вызываемое никотином, но не изменяет возбуждающий эффект электрического тока.

Развитие радионуклидных методов в 1970-е годы позволило визуализировать циторецепторы и создать модели для их изучения. В современной практике для идентификации циторецепторов используют методы молекулярной генетики и компьютерное моделирование.

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

Лекарственные средства устанавливают с циторецепторами непрочные физико-химические связи: вандерваальсовы, ионные, водородные, дипольные по принципу комплементарности (активные группы лекарственного средства взаимодействуют с соответствующими группами активного центра циторецептора). Необратимые ковалентные связи образуют лишь немногие вещества: фосфорорганические соединения, тяжелые металлы, цитостатики. Все они токсичны.

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

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

► Антагонисты (от греч. *antagonisma* - соперничество, *anti* - против, *agonia* - борьба), или блокаторы, - лекарственные средства с высоким аффинитетом, но лишенные внутренней активности. Они экранируют циторецепторы от действия эндогенных лигандов, усиливают эффекты других, неблокированных циторецепторов. Лекарственные средства, блокирующие активные центры циторецепторов, являются конкурентными антагонистами.

Возможно сочетание в фармакодинамике одного лекарственного средства свойств агониста и антагониста. Агонисты-антагонисты активируют одни циторецепторы и блокируют другие. Эндобиотики являются только агонистами, ксенобиотики могут как активировать, так и блокировать циторецепторы.

Циторецепторы активируются в начальный момент взаимодействия с лекарственными средствами. Для агонистов характерна высокая константа диссоциации комплекса лекарство-циторецептор. Комплекс агониста с циторе-цептором неустойчив, и после диссоциации молекула лекарственного средства может повторно активировать циторецепторы. Антагонисты обладают высоким аффинитетом и более продолжительно связываются с циторецепторами. В первый момент взаимодействия они могут активировать циторецепторы, после чего наступает длительный период блокирования.

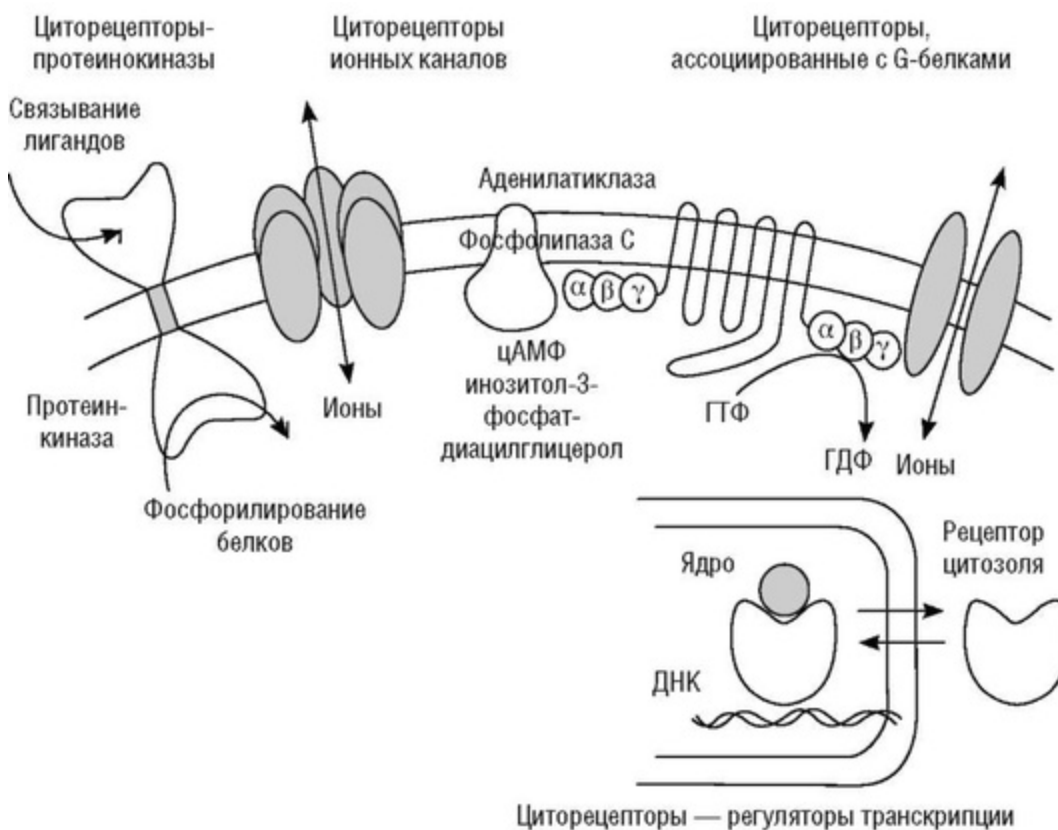


Рис. 5.1. Циторецепторы: цАМФ - циклический аденозинмонофосфат; ГТФ - гуанозин-3-фосфат; ГДФ - гуанозиндифосфат; ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

Лекарственные средства присоединяются также к аллостерическим центрам циторецепторов, что модифицирует структуру активного центра и изменяет его реакцию на лекарства или эндогенные лиганды. В зависимости от направленности этих изменений, аллостерические центры могут быть позитивными и негативными. Пример позитивного аллостерического центра - бензодиазепиновый

рецептор, повышающий аффинитет ГАМК_A-рецептора к гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК). Негативный аллостерический центр - участок связывания пикротоксина на ГАМК_A-рецепторе, уменьшающий эффекты ГАМК.

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

Функционирует четыре основных типа циторецепторов (рис. 5.1):

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

Циторецепторы ионных каналов получили название ионотропных, цито-рецепторы-протеинкиназы и ассоциированные с G-белками являются мета-ботропными.

Циторецепторы, ассоциированные с ионными каналами

Циторецепторы, расположенные в воротах ионных каналов, увеличивают проницаемость мембран для Na⁺, K⁺, Ca²⁺ и Cl⁻. При действии лигандов на такие рецепторы возникает мгновенный клеточный ответ в виде деполяризации или гиперполяризации мембран.

► Рецепторы, вызывающие деполяризацию мембран и активацию функций клеток (увеличивают проницаемость для Na⁺, K⁺ и Ca²⁺): н-холинорецепторы, некоторые рецепторы глутаминовой кислоты, 5-НТ₃-рецепторы, пуриновые рецепторы P2X.

► Рецепторы, вызывающие гиперполяризацию и торможение функций клеток (увеличивают проницаемость для Cl⁻): ГАМК_A-рецепторы и рецепторы глицина.

Циторецепторы-протеинкиназы

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

Циторецепторы, ассоциированные с G-белками

Это группа интегральных мембранных белков с характерной вторичной структурой: семь трансмембранных доменов соединены тремя внеклеточными и тремя внутриклеточными петлями. N-конец рецептора расположен на внеклеточной поверхности мембраны, C-конец - на внутриклеточной поверхности. Внеклеточные петли выполняют регуляторную функцию - отвечают за распознавание и связывание лигандов. G-белки передают информацию от внеклеточного регуляторного домена к эффекторной системе, используя энергию гуанозинтрифосфата (ГТФ).

G-белки имеют строение тримеров и состоят из α-, β- и γ-субъединиц. Когда α-субъединица связывается с молекулой ГТФ, G-тример диссоциирует на βγ-субъединицу и комплекс α-ГТФ. Диссоциированные субъединицы активируют или ингибируют эффекторные системы клеток.

Эффекторные системы представлены аденилатциклазой, фосфолипазами A₂, C и D, белками ионных каналов, транспортными белками. При активации ферментов образуются внутриклеточные биологически активные вещества - вторичные мессенджеры (от англ. messenger - вестник, посредник). Они запускают каскад биохимических и функциональных изменений в клетке.

Аденилатциклаза превращает аденозинтрифосфат (АТФ) во вторичный мессенджер - циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Рецепторы,

ассоциированные с аденилатциклазой, могут ее активировать (R_s) или ингибировать (R_i). При активации циторецепторов количество внутриклеточного цАМФ примерно в 100 раз превышает количество агониста, что обеспечивает мощный фармакологический ответ («эффект домино»). Аденилатциклазу активируют:

- ▶ β -адренорецепторы;
- ▶ D-рецепторы 1-го и 5-го типа;
- ▶ 5-НТ-рецепторы 4, 5, 7-го типа;
- ▶ H_2 -рецепторы;
- ▶ пуриновые A_2 -рецепторы (рецепторы аденозина);
- ▶ V_2 -рецепторы (рецепторы вазопрессина). Примеры рецепторов-ингибиторов:
- ▶ α_2 -адренорецепторы;
- ▶ D_2 -рецепторы;
- ▶ 5-НТ-рецепторы 1-го и 5-го типа;
- ▶ м-холинорецепторы 2-го и 4-го типа;
- ▶ пуриновые рецепторы A_1 и P_2Y_{12} ;
- ▶ опиоидные рецепторы.

Фосфолипаза С катализирует гидролиз фосфатидилинозитолдифосфата. Этот минорный фосфолипид клеточных мембран представляет собой эфир шестиатомного спирта инозитола с диацилглицеролом (ДАГ), имеющим два остатка жирных кислот (одна из них - арахидоновая кислота). Продукты реакции - вторичные мессенджеры инозитол-3-фосфат (ИФ₃) и ДАГ.

Одна молекула ИФ₃ способствует выделению 20 ионов кальция из ЭПР. В гладких мышцах ионы кальция связываются с кальмодулином, затем комплекс Ca^{2+} -кальмодулин активирует киназу легких цепей миозина. Фосфорилированные легкие цепи миозина связываются с актином с образованием актомиозина и последующим сокращением гладких мышц.

Протеинкиназу С и Ca^{2+} -кальмодулинзависимую протеинкиназу II активирует ДАГ. Протеинкиназа С, фосфорилируя ферменты, белки ионных каналов и транспортные системы, стимулирует рост и деление клеток, выделение нейромедиаторов и гормонов.

С фосфолипазой С связаны следующие рецепторы:

- ▶ α_1 -адренорецепторы;
- ▶ 5-НТ₂-рецепторы;
- ▶ м-холинорецепторы 1-го и 3-го типа;
- ▶ H_1 -рецепторы;
- ▶ V_1 -рецепторы;
- ▶ AT_1 -рецепторы;
- ▶ рецепторы окситоцина;
- ▶ ССК-рецепторы (рецепторы холецистокинина).

Фосфолипаза A_2 участвует в гидролизе фосфатидилхолина с высвобождением арахидоновой кислоты - субстрата для синтеза простагландинов, тромбосанов, простаглицлина, лейкотриенов. Фосфолипаза D отщепляет от фосфатидилхолина фосфатидную кислоту. Эта кислота мобилизует ионы кальция из ЭПР, затем превращается в ДАГ.

Циторецепторы - регуляторы транскрипции

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

Известны и другие типы циторецепторов. Например, рецепторы предсерд-ного натрийуретического пептида, ассоциированные с гуанилатциклазой, повышают продукцию вторичного мессенджера - циклического гуанозинмоно-фосфата (цГМФ).

Рецепторную функцию выполняют также мембраносвязанные и растворимые ферменты - дигидрофолатредуктаза, ацетилхолинэстераза, моноаминок-сидаза (МАО), циклооксигеназа (ЦОГ), Na^+ , K^+ -зависимая аденозинтрифос-фатаза (АТФаза).

Основные циторецепторы, их агонисты, антагонисты и механизмы функционирования представлены в табл. 5.1.

Таблица 5.1. Циторецепторы

Медиатор	Рецепторы	Агонисты	Антагонисты	Эффекторный механизм
ГАМК	ГАМК _A (ИК), изоформы α , β , γ , δ	Мусцимол, изогувацин	Бикукуллин, пикротоксин	↑ проницаемости для Cl ⁻
	ГАМК _B (G)	Баклофен	2-Гидрокси-саклофен	↑ проницаемости для K ⁺ и ↓ проницаемости N- и P/Q-каналов для Ca ²⁺ ↑ или ↓ концентрации цАМФ
	ГАМК _C (ИК) (вариант ГАМК _A -рецептора с ρ -субъединицей)	—	TRMPA	↑ проницаемости для Cl ⁻
Глицин	Субъединицы α и β (ИК)	β -Аланин, таурин	Стрихнин	↑ проницаемости для Cl ⁻
Глутаминовая кислота	AMPA (ИК)	α -Амино-3-окси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота (квисквалат)	Перампанел, топирамат	↑ проницаемости для Na ⁺ и K ⁺
	Каинатные (ИК)	Домоиковая кислота	—	↑ проницаемости для Na ⁺ и K ⁺
	NMDA _{1, 2A-D} (ИК)	N-метил-D-аспартат	Кетамин, фенциклидин	↑ проницаемости для Na ⁺ , K ⁺ и Ca ²⁺
	NMDA с субъединицей NR2B (ИК)		Ифенпродил, элипродил	

Медиатор	Рецепторы	Агонисты	Антагонисты	Эффекторный механизм
	Рецепторы mGlu ₁₋₈ (G)	mGlu _{1,5} : 3,5-дигидроксифенилглицин	—	↑ концентрации ИФ ₃ и ДАГ
		mGlu _{2,3} : (2R, 4R)-4-аминопирролидин-2,4-дикарбоксилат	(2S)-α-этилглутаминовая кислота	↓ концентрации цАМФ
		mGlu _{4,6,7,8} : (RS)-4-фосфофенилглицин	(RS)-α-метилсерин-O-фосфат	
Ацетилхолин	n (ИК)	Никотин, цитизин, эпibatидин	α-Бунгаротоксин	↑ проницаемости для Na ⁺ , K ⁺ и Ca ²⁺
	m ₁₋₅ (G)	Ареколин, оксотреморин	m ₁ : пирензепин; m ₂ : метоктрамин; m ₃ : гексагидросиладифенидол; m ₄ : тропикамид	m ₁ , m ₃ , m ₅ : ↑ концентрации ИФ ₃ и ДАГ; m ₂ , m ₄ : ↓ концентрации цАМФ, ↑ проницаемости для K ⁺
Дофамин	D ₁₋₅ (G)	D ₂ : бромокриптин D ₃ : 7-гидрокси-(2-N,N-дипропиламин)-тетралин	D ₂ : метоклопрамид; D _{2,3} : сульпирид	D ₁ , D ₅ : ↑ концентрации цАМФ; D ₂ : ↓ концентрации цАМФ, ↑ проницаемости для K ⁺ и ↓ для Ca ²⁺
Норадреналин	α _{1A, B, D} (G)	Эпинефрин, норэпинефрин (Э ≥ НЭ); фенилэфрин	Доксазозин	↑ концентрации ИФ ₃ и ДАГ
	α _{2A-C} (G)	Эпинефрин, норэпинефрин (Э ≥ НЭ); клонидин	Йохимбина гидрохлорид	↓ концентрации цАМФ, ↑ проницаемости для K ⁺ и ↓ для Ca ²⁺
	β ₁₋₃ (G)	Эпинефрин, норэпинефрин: β ₁ : Э=НЭ; β ₂ : Э > НЭ; β ₃ : НЭ > Э	β ₁ : атенолол; β ₂ : бутоксамин	↑ концентрации цАМФ
Серотонин	5-HT _{1A-F} (G)	5-HT _{1A} : 8-гидрокси-(2-N,N-дипропиламин)-тетралин; 5-HT _{1B, D} : суматриптан	—	↓ концентрации цАМФ, ↑ проницаемости для K ⁺ и ↓ для Ca ²⁺
	5-HT _{2A-C} (G)	α-Метил-5-серотонин	Кетансерин, ритансерин	↑ концентрации ИФ ₃ и ДАГ

Медиатор	Рецепторы	Агонисты	Антагонисты	Эффекторный механизм
	5-HT ₃ (ИК)	2-Метил-5-серотонин	Ондансетрон, тропisetрон	↑ проницаемости для Na ⁺ и K ⁺
	5-HT _{4, 6, 7} (G)	5-HT ₄ : рензаприд	—	↑ концентрации цАМФ
	5-HT ₅ :	—	—	↓ концентрации цАМФ
Гистамин	H ₁ (G)	2-Метилгистамин	Дифенгидрамин, прометазин	↑ концентрации ИФ ₃ и ДАГ
	H ₂ (G)	Димаприл	Ранитидин, фамотидин	↑ концентрации цАМФ
	H ₃ (G)	(R)-α-метилгистамин	Йодофенпропит	↓ концентрации цАМФ
Вазопрессин	V _{1A, B} (G)	—	—	↑ концентрации ИФ ₃ и ДАГ
	V ₂ (G)	d[d-Arg ⁸]вазопрессин	—	↑ концентрации цАМФ
Окситоцин	(G)	[Тир ⁴ , Гли ⁷]окситоцин	Атозибан	↑ концентрации ИФ ₃ и ДАГ
Тахикинины	NK ₁ (G)	СубР > НК _A > НК _B	—	↑ концентрации ИФ ₃ и ДАГ
	NK ₂ (G)	НК _A > НК _B > СубР	—	
	NK ₃ (G)	НК _B > НК _A > СубР	[Про ⁷]НК _B	
Холецистокинин	ССК _A (G)	X ₉ > гастрин = X ₄	Девазепид, лорглурид	↑ концентрации ИФ ₃ и ДАГ
	ССК _B (G)	X ₉ > гастрин = X ₄	—	
Нейропептид Y	Y ₁ (G)	[Про ²⁴]нейропептид Y	—	↓ концентрации цАМФ, ↑ проницаемости для K ⁺ и ↓ для Ca ²⁺
	Y ₂ (G)	Нейропептиды Y ₁₃₋₁₆ , Y ₁₈₋₃₆	—	
Нейротензин	(G)	—	—	↓ концентрации цАМФ, ↑ концентрации ИФ ₃ и ДАГ
Опиоидные пептиды	μ (G) (мет-энкефалин, β-эндорфин)	DAMGO, морфин	СТОР	↓ концентрации цАМФ μ, δ: ↑ проницаемости для K ⁺ κ: ↓ проницаемости для Ca ²⁺
	κ (G) (динорфин А)	Кетоциклазоцин	Норбинаторфимин	
	δ (G) (лей-энкефалин)	Дельторфин, DPDPE	Налтриндол	

Медиатор	Рецепторы	Агонисты	Антагонисты	Эффекторный механизм
Соматостатин	SST ₁ (G)	[дез-Ала ^{1,2,5}]-соматостатин	—	↓ концентрации цАМФ, ↑ проницаемости для K ⁺ и ↓ для Ca ²⁺
	SST ₂ (G)	Сеглитид	Цианамид	
	SST ₃₋₄ (G)	—	—	
Пурины	P1 (A ₁ , 2a, 2b, 3, 4) (G) (аденозин > АТФ)	A ₁ : N-6-циклопентиладенозин	A ₁ : кофеин, теofilлин, теобромин	A ₁ : ↓ концентрации цАМФ, ↑ проницаемости для K ⁺ и ↓ для Ca ²⁺ ; A ₂ : ↑ концентрации цАМФ
	P2X (ИК) (АТФ > аденозин)	α, β-МетиленаТФ	Сурамин, цибакрон	↑ проницаемости для Na ⁺ , K ⁺ и Ca ²⁺
	P2Y (G) (АТФ > аденозин)	Аденозин-5'-(2-фтордифосфат)	P2Y ₁₂ : клопидогрел	↓ концентрации цАМФ
Анандамид, 2-арахидонилглицерол	Каннабиноидные (CB ₁ , CB ₂) (G)	Δ ⁹ -Тетрагидроканнабиол	—	CB ₁ : ↓ концентрации цАМФ, ↑ проницаемости для K ⁺ и ↓ для Ca ²⁺ ; CB ₂ : ↓ концентрации цАМФ
	Ванилоидные VR ₁ (ИК)	Капсаицин, резинифератоксин	—	↑ проницаемости для Na ⁺ и Ca ²⁺

Примечание: ИК — рецепторы, ассоциированные с ионными каналами; G — рецепторы, ассоциированные с G-белками; ГАМК — гамма-аминомасляная кислота; NMDA — N-метил-D-аспартат; AMPA — α-амино-3-окси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота; TRMPA — (1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-ил)метилфосфиновая кислота; 5-НТ — 5-гидрокситриптамиин (серотонин); ИФ₃ — инозитол-3-фосфат; ДАГ — диацилглицерол; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат; НЭ — норэпинефрин; Э — эпинефрин; АТФ — аденозинтрифосфат; СубР — субстанция Р; НК — нейрокинин; Х — холецистокинин; DAMGO — Тир-D-Ала-Гли-(метил-Фен)-(окси-Гли); СТОР — D-Фен-Цис-Тир-D-Трп-Орн-Тре-Фен-Тре-NH₂; DPDPE — Тир-D-Фен-Гли-Фен-D-Фен; Ала — аланин; Арг — аргинин; Гли — глицин; Мет — метионин; Орн — орнитин; Про — пролин; Тир — тирозин; Тре — треонин; Трп — триптофан; Фен — фенилаланин; Цис — цистеин. ↑ — увеличение, ↓ — уменьшение.

виды действия лекарственных средств **Местное и резорбтивное действие**

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

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

Прямое и косвенное действие

Прямое (первичное) действие - изменение лекарственными средствами функций органов в результате действия на клетки этих органов. Так, сердечные гликозиды блокируют Na⁺, K⁺-зависимую АТФазу и усиливают сердечные сокращения; мочегонные средства нарушают реабсорбцию ионов и воды в почечных канальцах и повышают диурез. Антикоагулянты прямого действия инактивируют факторы свертывания крови: дабигатран этексилат - фактор IIa (тромбин), ривароксабан - фактор Ха (активированный фактор Стюарта-Прауэра).

Косвенное (вторичное) действие - изменение лекарственными средствами функций клеток и органов в результате действия на другие клетки и органы, функционально связанные с первыми. Например, сердечные гликозиды оказывают мочегонное действие у больных ХСН, так как при усилении сердечных сокращений улучшается почечный кровоток и увеличивается скорость клубочковой фильтрации. Антикоагулянты непрямого действия устраняют активирующее влияние витамина К на факторы свертывания крови.

Частным случаем косвенного действия является *рефлекторное* - изменение функций органов вследствие прямой стимуляции чувствительных нервных окончаний. Деполяризация нервных окончаний вызывает потенциал действия, который по рефлекторным дугам при участии нервных центров передается на исполнительные органы или другие нервные центры. Кожные раздражители вызывают рефлекторные эффекты в результате активации экстеро-рецепторов, отхаркивающие, рвотные, желчегонные, слабительные средства действуют на интерорецепторы, аналептики - на хеморецепторы сосудов, миорелаксанты изменяют активность проприорецепторов скелетных мышц.

Обратимое и необратимое действие

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

Необратимое действие оказывают лекарственные средства, образующие ковалентные связи с циторецепторами. Необратимое действие характерно для немногих лекарственных средств, как правило, они обладают высокой токсичностью и применяются местно.

Главное и побочное действие

Главное действие - терапевтические эффекты лекарственных средств. *Побочное действие* - дополнительные, нежелательные эффекты, выходящие за рамки терапевтических. Побочное действие обусловлено фармако-

логическими свойствами лекарственных средств, развивается при приеме в рекомендуемых дозах. Различают побочное действие, характерное для большинства лекарственных средств одной фармакологической группы (класс-специфическое) и для отдельных препаратов. Частота побочных эффектов при амбулаторном лечении достигает 10-20%; 0,5-5% больных нуждаются в госпитализации из-за побочных эффектов фармакотерапии.

В 1967 г. создан Международный центр ВОЗ по контролю побочного действия лекарственных средств. Во многих странах мира врачи обязаны информировать органы государственного контроля и надзора в сфере здравоохранения о вновь выявленных побочных эффектах лекарственных средств, не указанных в инструкциях по их применению.

Помимо побочного действия, имеющего четкую причинно-следственную связь между приемом лекарственного средства и появлением неблагоприятного эффекта, выделяют *нежелательные явления и реакции*. Нежелательное явление (событие) обозначает любое выявленное у пациента неблагоприятное событие после применения лекарственного средства, возможно, не связанное с фармакотерапией. Нежелательная реакция может возникать при приеме лекарственных средств в любых дозах и обусловлена индивидуальными особенностями пациента. *Осложнение* фармакотерапии сохраняется после отмены лекарственного средства и имеет собственные закономерности течения.

Все лекарственные средства противопоказаны при индивидуальной непереносимости.

Селективное (избирательное) действие

Селективное действие - влияние лекарственных средств на функции только определенных клеток, органов и систем. Селективность обусловлена в большей степени связыванием лекарственных средств с циторецепторами, в меньшей степени - накоплением в органах и тканях, хотя известны примеры создания лекарствами высоких концентраций в клетках, на которые они оказывают действие.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Возбуждение - активация функции по сравнению с нормой. Пример положительного возбуждения - сокращение круговой мышцы радужной оболочки м-холиномиметиком пилокарпином с последующим уменьшением внутриглазного давления при глаукоме. Пример отрицательного возбуждения - судороги при отравлениях лекарственными средствами.

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



Паралич

Рис. 5.2. Функциональные изменения, вызываемые лекарственными средствами

Угнетение - ослабление функции по сравнению с нормой. Примеры положительного угнетения - утрата сознания, угнетение рефлексов и расслабление скелетных мышц при наркозе, предотвращение боли при применении опиоид-ных анальгетиков перед болезненным вмешательством. Пример отрицательного угнетения - торможение дыхательного центра под влиянием наркотических средств и опиоидных анальгетиков.

Тонизирование - возврат к нормальному уровню функционирования после угнетения: улучшение деятельности дыхательного и сосудодвигательного центров под влиянием кофеина; усиление сокращений миокарда у больных, получающих сердечный гликозид дигоксин.

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

Соотношение указанных изменений друг с другом и с нормальным функционированием схематично изображено на рис. 5.2.

ЭФФЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ЭНЗИМОПАТИЯХ

Атипичную реакцию на лекарственные средства, применяемые в терапевтических дозах, называют идиосинক্রазией (от греч. *idios* - своеобразный, *synkrisis* - смешение). Идиосинক্রазия к лекарственным средствам чаще всего возникает у людей с генетически обусловленными энзимопатиями.

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

К явным энзимопатиям относят генетические дефекты каталазы и глюкуронилтрансферазы билирубина. При дефекте каталазы (акаталазии) наруша-

ется нейтрализация перекисей. Эта очевидная энзимопатия проявляется рецидивирующими изъязвлениями и атрофией десен, гангреной ротовой полости и носоглотки, выпадением зубов. Люди, страдающие акаталазией, обладают высокой чувствительностью к алкогольным напиткам из-за нарушения окисления этанола в пероксид-каталазной реакции. Напротив, отравление метанолом у них протекает менее тяжело, так как замедляется превращение метанола в формальдегид.

При недостаточности глюкуронилтрансферазы нарушается глюкуронирование билирубина, в плазме преобладает непрямой липофильный билирубин. Он может проникать в головной мозг и провоцировать развитие «ядерной желтухи» (поражение центров ствола мозга). При этой энзимопатии запрещено принимать лекарственные средства, вытесняющие билирубин из связи с белками плазмы.

Примерами скрытых энзимопатий служат генетические дефекты глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД) и бутирилхолинэстеразы. Установлено около 150 атипичных вариантов Г-6-ФД. Согласно расчетам носителями дефектов гена Г-6-ФД могут быть 200 млн человек, преимущественно в южных странах.

Г-6-ФД - ключевой фермент пентозофосфатного шунта, имеющего большое значение для нормального функционирования эритроцитов. В этом цикле образуется НАДФН, необходимый для восстановления глутатиона (фактора антиперекисной защиты) и метгемоглобина (рис. 5.3).

При недостаточности Г-6-ФД лекарственные средства со свойствами сильных окислителей, транспортируемые эритроцитами, могут вызывать массив-

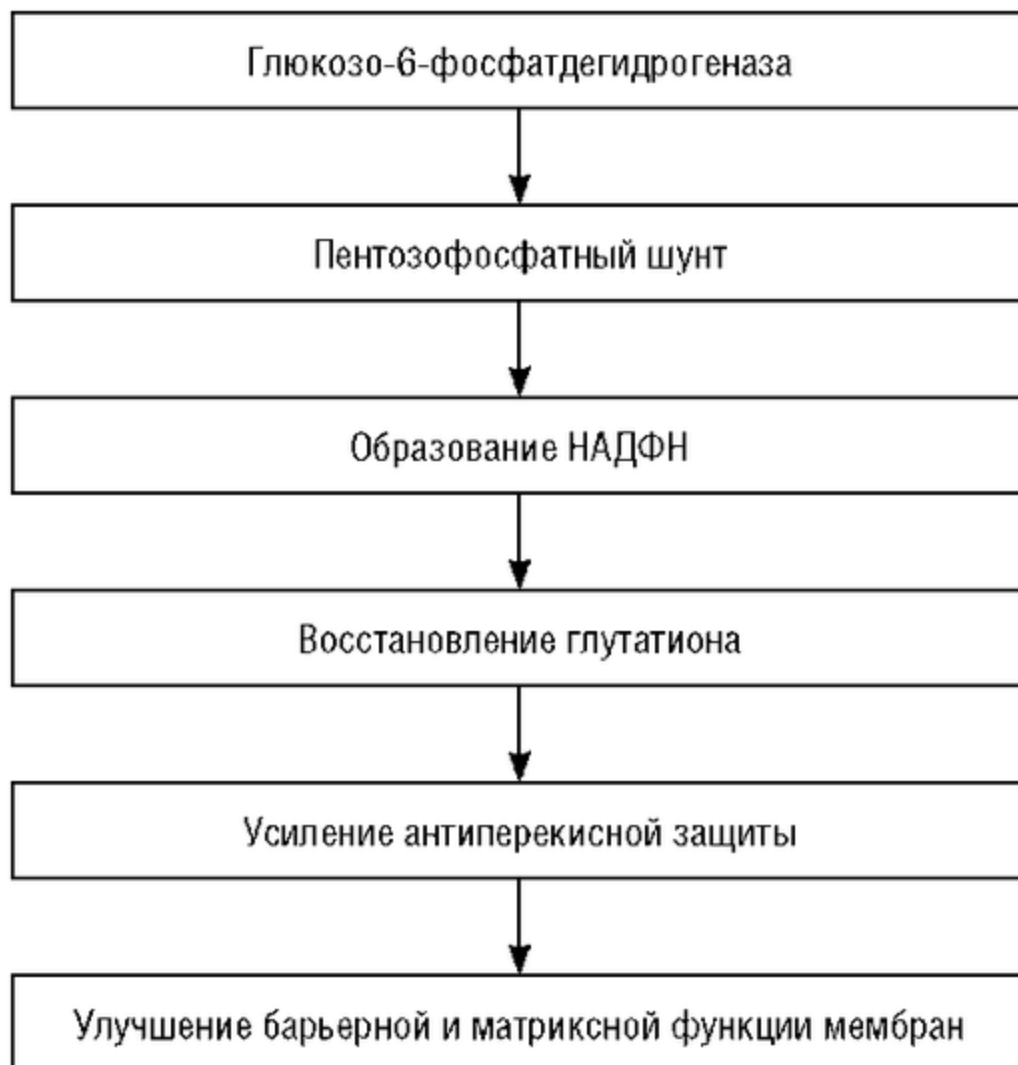


Рис. 5.3. Функции глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

ный гемолиз и спровоцировать гемолитический криз. Примеры лекарств, опасных для людей с недостаточностью Г-6-ФД, - некоторые местные анестетики, ацетилсалициловая кислота, парацетамол, нитрофураны, сульфаниламиды, противомаларийное средство хлорохин, хлорамфеникол, препарат витамина К менадиона натрия бисульфит. Аналогично действуют продукты гидролиза В-гликозидов конских бобов (боб садовый, *Vicia faba*) - вицин и конвицин. По окислительной активности эти вещества в 10-20 раз превосходят аскорбиновую кислоту.

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

Примером скрытой энзимопатии служит также дефект бутирилхолинэстеразы плазмы. Бутирилхолинэстераза (псевдохлинэстераза) имеет строение гликопротеина и катализирует гидролиз сложных эфиров: миорелаксанта сук-саметония йодида, местных анестетиков прокаина, тетракаина, бензокаина. Атипичная бутирилхолинэстераза гидролизует сложные эфиры медленнее,

чем нормальный фермент. При внутривенном введении суксаметония паралич дыхательной мускулатуры и остановка дыхания пролонгируются с 6-8 мин до

3-5 ч.

Дефект бутирилхолинэстеразы выявляется во время хирургических операций с применением суксаметония йодида. При отсутствии самостоятельного дыхания после истечения срока действия миорелаксанта продолжают искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) и переливают донорскую кровь, содержащую активный фермент.

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

ВЛИЯНИЕ НА ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ БИОРИТМОВ (ХРОНОФАРМАКОЛОГИЯ)

Хронофармакология изучает влияние биоритмов на кинетику и эффекты лекарственных средств. При назначении лекарств учитывают циркадианный (околосуточный с периодом 20-28 ч), окологосударственный (3-20 ч), инфрадианный (28-96 ч), недельный, месячный и сезонный биоритмы. Установлено влияние

биоритмов на интенсивность около 300 функций: возбудимость нервных центров, секрецию гормонов, деятельность сердечно-сосудистой системы, почек, печени.

Чувствительность клеток к действию лекарств, обусловленная влиянием биоритмов (хронестезия), зависит от периодических колебаний количества и аффинитета циторецепторов, скорости биохимических процессов, нервного и гормонального контроля. Наибольшее влияние на эффекты лекарственных средств оказывает циркадианный (околосуточный) биоритм. В этом ритме различают:

- акрофазу - время, когда активность циторецепторов, интенсивность метаболических реакций, работа клеток и органов выражены в максимальной степени;
- батифазу - время, когда эти показатели значительно снижаются;
- амплитуду - отклонение процессов от максимального до минимального значений.

Самая высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) регистрируется в 15-16 ч, дыхание учащается в 13-16 ч, систолическое АД повышается в 15-18 ч. Утром активируются, а вечером тормозятся психические процессы.

Некоторые лекарственные средства назначают с таким расчетом, чтобы в акрофазе их концентрация в плазме оказалась максимальной. Опиоидный анальгетик морфин эффективнее подавляет боль в 16 ч, во время ее наибольшей интенсивности. Нитроглицерин лучше купирует приступ стенокардии утром.

Препараты глюкокортикоидов назначают в утренние часы, когда активирована секреторная функция коры надпочечников и возрастает чувствительность глюкокортикоидных рецепторов. Утром глюкокортикоиды оказывают терапевтическое действие в меньших дозах, поэтому после прекращения их приема слабее выражен синдром отмены. Противоопухолевые средства целесообразно принимать в 20 ч. В это время суток опухолевые клетки интенсивно пролиферируют.

При бронхиальной астме сопротивление бронхов минимальное в 12 ч, возрастает - в 23-24 ч. Это обусловлено ночным повышением чувствительности м-холинорецепторов и H_1 -рецепторов гладких мышц бронхов. Для профилактики приступов удушья средства, расширяющие бронхи, рекомендуют назначать в 20-22 ч. Секреция и кислотность желудочного сока увеличиваются ночью, поэтому антацидные и гастропротективные средства принимают в течение дня и обязательно на ночь, м-холиноблокатор пирензепин и блокаторы H_2 -рецепторов назначают в 19-20 ч.

Анксиолитики и седативные средства следует принимать во время наибольшей тревоги, больной должен сам подобрать режим приема. Действие психостимуляторов необходимо синхронизировать с высоким физиологическим ритмом в утреннее время.

Фармакологическое действие лекарственных средств может качественно изменяться в зависимости от времени их приема. У больных ХСН прием фу-росемида в 10 ч вызывает в основном диуретический эффект, в 13 ч - натрий-уретический, в 17 ч - калийуретический.

Потенциально гепатотоксические и нефротоксические средства принимают в бати́фазе функций печени и почек, чтобы ослабить побочное действие.

Циркадианные биоритмы модифицируют также фармакокинетику. Противогрибковое средство гризеофульвин и сульфаниламиды больше всасываются из кишечника в кровь примерно в 12 ч дня. Железо полнее всасывается и усваивается в вечерние часы. При приеме препаратов железа в первой половине дня его концентрация в крови повышается незначительно, но усиливается раздражающее влияние на кишечник. Индометацин и лития карбонат интенсивнее выделяются с мочой ранним утром, что связано с суточными колебаниями pH мочи.

В свою очередь, лекарственные средства могут изменять естественные биоритмы и вызывать появление новых физиологических ритмов - фармакоген-ный ритм. Навязанный лекарственным средством ритм можно использовать для коррекции нарушенного естественного ритма, но возникает риск развития побочных эффектов.

Дисбаланс биоритмов в организме человека получил название десинхроноз. Он возникает при резкой смене режима дня, перелете через несколько часовых поясов, переводе стрелок часов на летнее или зимнее время, злоупотреблении алкоголем, снотворными и психотропными средствами. Десиндроз может стать причиной депрессии и тревожных расстройств.

На действие лекарственных средств влияют сезонные ритмы. При хирургических и неврологических заболеваниях психостимуляторы-адаптогены (препараты женьшеня, элеутерококка, родиолы, аралии) в большей степени улучшают состояние пациентов в январе-марте, а в летнее время их адаптогенное влияние намного слабее.

Назначение лекарственных средств с учетом биоритмов позволяет повысить эффективность и ослабить нежелательные проявления фармакотерапии.

ЭФФЕКТЫ ПРИ ПОВТОРНОМ ПРИЕМЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Кумуляция

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

Материальная кумуляция характерна для липофильных лекарственных средств с низким печеночным и/или почечным клиренсом и длительным периодом полуэлиминации. В клинической практике необходимо учитывать кумуляцию фенобарбитала, бромидов, дигоксина, антикоагулянтов непрямого действия.

Кумуляция имеет как положительное, так и отрицательное значение. Положительное значение связано с пролонгированием действия лекарственных средств, возможностью их редкого приема. Например, больные ХСН избавлены от необходимости принимать сердечный гликозид дигоксин ночью. Отрицательное значение заключается в опасности интоксикации из-за суммирования введенных доз лекарственных средств. Для того чтобы предотвратить

интоксикацию кумулирующими лекарствами, необходимо рассчитать поддерживающую дозу таким образом, чтобы количество принятого вещества было равно количеству, элиминируемому из организма за сутки. Для расчета используют коэффициент элиминации - долю выводимого за сутки лекарственного средства в процентах:

$$D_{\text{п}} = \frac{D_{\text{н}} \cdot \text{КЭ}}{100},$$

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

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

Функциональная кумуляция характеризуется сохранением фармакодинамических эффектов после элиминации вещества из организма. Примером функциональной кумуляции служат хронический алкоголизм при злоупотреблении этанолом.

Привыкание

Привыкание (толерантность) - ослабление эффектов лекарственных средств при повторном приеме. Для возобновления терапевтического действия необходимо повышение дозы. Обычно диазепам оказывает противотревожное действие при приеме 5-10 мг/сут, но на фоне привыкания доза может возрастать до 1000 мг/сут.

В основе привыкания лежат фармакокинетические и фармакодинамические механизмы.

Известны следующие фармакокинетические механизмы привыкания.

- ▶ Изменение активности ферментов метаболизма. Индукция метаболической трансформации сопровождается привыканием, если лекарственные средства преобразуются в неактивные продукты. Ингибирование вызывает привыкание к пролекарствам, требующим метаболической активации.
- ▶ Повышение активности гликопротеина Р. Гликопротеин Р, удаляя лекарственные средства из эпителия кишечника, гепатоцитов, нефроцитов, эндотелия гистогематических барьеров, препятствует их резорбтивному действию. При высокой активности гликопротеина Р развивается множественная лекарственная устойчивость.

Фармакодинамические механизмы привыкания могут быть следующими:

- ▶ десенситизация (уменьшение чувствительности) циторецепторов:
 - гетерологическая - ослабление реакции циторецепторов на многие вещества под влиянием одного агониста;
 - гомологическая - ослабление реакции только на агониста, вызывающего десенситизацию;
- ▶ уменьшение количества, мобильности и фиксации циторецепторов в клеточной мембране (down-regulation): количество циторецепторов становится меньше из-за нарушения транскрипции генов, деградации матричной рибонуклеиновой кислоты (РНК), протеолиза и секвестрации в клетке;
- ▶ нарушение выделения нейромедиаторов (агонисты циторецепторов тормозят выделение нейромедиаторов по принципу отрицательной обратной связи: опиоидные анальгетики уменьшают выделение эндогенных пептидов - энкефалинов, β -эндорфина и динарфина);
- ▶ уменьшение возбудимости чувствительных нервных окончаний - такой механизм лежит в основе привыкания к слабительным средствам при их длительном применении;
- ▶ включение компенсаторных механизмов регуляции функций. Терапевтическое действие антигипертензивных средств ослабляется либо в связи с тахикардией и ростом минутного сердечного выброса, либо из-за ухудшения почечного кровотока, уменьшения диуреза и увеличения объема циркулирующей крови (ОЦК).

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

Тахифилаксия (от греч. *tachys* - быстрый, *phylaxis* - бдительность, охрана) - особый вид привыкания, характеризуется быстрым, в течение нескольких часов, привыканием к лекарственным средствам. Тахифилаксия чаще всего обусловлена истощением ресурсов медиатора в синаптических окончаниях. Адреномиметик непрямого действия эфедрин повышает выброс медиатора норадреналина из

секреторных гранул в адренергических синапсах и тормозит его нейрональный захват. Это сопровождается опустошением гранул и ослаблением гипертензивного действия эфедрина.

Привыкание к разным эффектам лекарственных средств может развиваться не одновременно. При длительном приеме фенobarбитала ослабляется его снотворное действие, но сохраняется противосудорожная активность.

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

Злоупотребление психоактивными веществами, пристрастие и зависимость

Злоупотребление подразумевает не связанный с рекомендациями врача прием психоактивных веществ с целью улучшения психического статуса или избавления от боли и неприятных ощущений.

Злоупотребление необязательно сопровождается развитием зависимости: практически здоровые люди эпизодически употребляют спиртные напитки в больших количествах.

Наркомания (от греч. *narke* - оцепенение) представляет собой форму зависимости от психоактивных веществ, включенных в официальный список наркотиков (опиоиды, каннабиноиды, амфетамины, галлюциногены и др.).

Токсикоманию вызывают другие психоактивные вещества (летучие органические растворители, клеи, репелленты и др.). С медицинской точки зрения понятия «наркомания» и «токсикомания» во многом совпадают. Они могут взаимно трансформироваться. Наркомании и токсикомании помимо медицинского значения имеют социальный и юридический аспекты - злоупотребление психоактивными веществами социально опасно и уголовно наказуемо.

Пристрастие характеризуется непреодолимым стремлением к повторному приему психоактивных веществ для достижения эйфории (положительное подкрепление) или устранения психического и физического дискомфорта (отрицательное подкрепление). Проявления эйфории (от греч. *eu* - хорошо, *phero* - переношу) - чувство удовлетворения, эмоциональная разрядка, приятные галлюцинации. Психоактивные вещества могут повышать работоспособность и жизненные силы или вызывать легкое успокоение, приятное расслабление, умиротворение.

При *зависимости* от психоактивных веществ возникает стойкая и систематическая потребность в их повторном приеме. Повреждаются механизмы, отвечающие за формирование и контроль познавательной, эмоциональной и социальной деятельности. Психоактивные вещества даже при однократном употреблении изменяют психофизиологическое состояние и способствуют формированию зависимости.

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

При *физической зависимости* прекращение приема психоактивного вещества или введение его антагониста сопровождается развитием тяжелого абстинентного синдрома: возникают не только психопатологические расстройства, но и комплекс неврологических и соматовегетативных нарушений по типу синдрома отдачи (нарушения функций противоположны тем, которые вызывает психоактивное вещество). Известно, что морфин устраняет боль, вызывает сон, угнетает дыхательный центр. При лишении морфина у больного с физической зависимостью появляются спонтанная боль, инсомния и одышка.

Прекращение приема веществ с коротким действием сопровождается быстрым развитием тяжелой абстиненции, лишение длительно действующих веществ приводит к менее тяжелой абстиненции в поздние сроки. Острый период абстиненции обычно длится 4-5 нед. После возобновления приема психоактивного вещества абстинентный синдром проходит.

Привыкание к психоактивным веществам развивается по фармакокинетическим и фармакодинамическим механизмам. Например, очередной прием 500 мг морфина через 10 дней систематического злоупотребления переносится без симптомов интоксикации, тогда как терапевтическая доза морфина - всего 10 мг. Привыкание к эйфорическому эффекту формируется быстрее, чем к действию на жизненно важные органы - дыхательную систему и систему кровообращения. Это может стать причиной тяжелого отравления, так как зависимый человек, стремясь достичь эйфории, принимает психоактивное вещество во все более высоких дозах.

На финальной стадии наркомании и токсикомании формируется полиорганная недостаточность с выраженными истощением, сердечно-сосудистой, дыхательной, почечной недостаточностью, нарушением функций печени, диспепсией. У больного развивается тяжелая энцефалопатия, его личность быстро деградирует.

Зависимость от психоактивных веществ обусловлена функциональными и морфологическими нарушениями в префронтальной коре, лимбической системе, стриатуме и среднем мозге. В этих структурах мозга расположена система положительного подкрепления. Если животному вживить микроэлектроды в указанные структуры и дать возможность произвольно раздражать их электрическим током, то оно будет делать это безостановочно в течение неограниченно длительного времени вплоть до полного истощения и гибели.

Психоактивные вещества вызывают дисфункцию всех нейрохимических систем головного мозга. Для формирования зависимости наибольшее значение имеет влияние на дофаминергические нейроны вентральной области покрышки и прилегающего ядра переднего стриатума. Эти структуры связаны между собой и активируют лимбическую систему и префронтальную кору. Психоактивные вещества изменяют кругооборот дофамина: стимулируют выброс из пресинаптического депо и тормозят нейрональный захват. Активация D-рецепторов сопровождается усилением функций системы положительного подкрепления и приятными эмоциональными переживаниями.

Дофамин постепенно инактивируется ферментами. Истощение ресурсов нейромедиатора выражается ухудшением настроения, ощущением вялости, слабости, переживанием скуки, эмоциональным дискомфортом. Компенсаторно усиливается синтез дофамина, уменьшается активность ферментов его метаболизма, в первую очередь MAO, образуются дополнительные D-рецепторы, включаются в функционирование латентные синапсы и проводящие пути. Несмотря на компенсаторные механизмы, содержание дофамина в центрах положительного подкрепления остается минимальным.

Кокаин, амфетамин, опиоиды активируют преимущественно дофаминергические нейроны прилегающего ядра стриатума, никотин повышает выделе-

ние дофамина в вентральной области покрышки. Этанол влияет на обе системы положительного подкрепления.

Этанол, опиоидные анальгетики, снотворные средства, анксиолитики вызывают психическую, физическую зависимость и привыкание. Кокаин, психостимуляторы, каннабиноиды (продукты индийской конопли - марихуана, гашиш, анаша) вызывают психическую зависимость. При злоупотреблении диэтиламидом лизергиновой кислоты (ДЛК, LSD) формируются психическая зависимость и привыкание. Зависимость может развиваться от одного психоактивного вещества (кокаина, этанола), от фармакологической группы (бензодиазепиновых анксиолитиков, опиоидов) или от нескольких веществ с различными механизмами действия (полинаркомания). При полинаркомании комфортное состояние наступает только при приеме нескольких психоактивных веществ.

При перекрестной зависимости одно психоактивное вещество поддерживает психическую зависимость, первоначально вызванную другим, а также купирует абстинентный синдром при его лишении. Перекрестная зависимость формируется от морфина, барбитуратов и этанола, от анксиолитиков и барбитуратов.

Синдром отдачи

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

При длительном приеме β -адреноблокаторов для лечения стенокардии синтезируются «новые» β -адренорецепторы в миокарде (ир-регуляция). После прекращения приема β -адреноблокаторов медиатор норадреналин и гормон адреналин активируют как ранее существовавшие, так и вновь образованные адренорецепторы. У больных повышается потребность сердца в кислороде, появляются тяжелые приступы стенокардии и даже возможен инфаркт миокарда.

Синдром отмены

Синдромом отмены называют недостаточность функций органов и клеток после прекращения приема лекарственных средств, подавляющих данные функции. Он развивается после отмены глюкокортикоидов (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон). Эти гормональные средства находятся в плазме в высокой концентрации и по принципу отрицательной обратной связи тормозят секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом. При длительном приеме глюкокортикоидов АКТГ перестает стимулировать корковое вещество надпочечников, развивается их двусторонняя атрофия. Быстрая отмена глюкокортикоидов создает опасность острой надпочечниковой недостаточности.

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

Сенсибилизация

Сенсибилизация проявляется аллергическими реакциями на лекарственные средства. Выраженность аллергии зависит от химического строения лекарства и его метаболитов, срока хранения, индивидуальной реактивности больного. Аллергические реакции, в отличие от токсических, не связаны с основной фармакологической активностью и величиной введенной дозы. Активными антигенными детерминантами, способными вызывать аллергическую реакцию, являются бензольное кольцо, содержащее аминогруппу (прокаин, прокаинамид, сульфаниламиды, аминосалициловая кислота); β -лактамное кольцо (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы); пиперидиновый и пиперазиновый гетероциклы (антипсихотические средства). В России 5-12% госпитализированных больных указывают на аллергию к антибиотикам, 3-4% - к НПВС, 2-3% - к местным анестетикам, 1-2% - к сульфаниламидам. Около 1% аллергических реакций на лекарственные средства заканчиваются смертью.

Лекарственные средства вызывают иммунный ответ как полноценные антигены или как гаптены (неполные антигены). Полноценными антигенами являются высокомолекулярные белки (гормональные, ферментные средства, моноклональные антитела, препараты цитокинов, сыворотки, вакцины). Свойствами гаптенных обладают низкомолекулярные лекарственные средства. Они приобретают антигенные свойства только после связывания с белками плазмы и тканей и модификации структуры этих белков. Известны низкомолекулярные соединения, способные активировать иммунокомпетентные клетки как полноценные антигены. Это карбоксиметилцеллюлоза и миоре-лаксанты.

Лекарственные средства могут вызывать аллергические реакции тех же четырех типов, что и другие вещества (табл. 5.2).

► Тип I (немедленный, реагиновый). Реакции этого типа развиваются как на полноценные антигены, так и на гаптены (тиамин, прокаин, пенициллины, стрептомицин). Аллергены вызывают продукцию иммуноглобулинов изотипов IgE и/или IgG₄. Иммуноглобулины фиксируются на рецепторах тучных клеток и базофилов и стимулируют выброс из их гранул гистамина, серотонина, протеаз. В немедленном типе реакций участвуют также простагландины, лейкотриены, фактор, активирующий тромбоциты (ФАТ). Клинически гиперчувствительность немедленного типа проявляется крапивницей, кожной сыпью, ринитом, конъюнктивитом, отеком гортани, бронхоспазмом, анафилактическим шоком.

► Тип II (отсроченный, цитотоксический). Цитотоксические реакции развиваются как результат взаимодействия цитолитических иммуноглобулинов IgG₁₋₃ и IgM с антигенами на мембране клеток-мишеней. Комплексы антигенов с иммуноглобулинами повышают активность медиаторов цитотоксических реакций - белков системы комплемента, супероксидного анион-радикала. Так,

метилдопа может вызывать гемолитическую анемию, фенилбутазон - агранулоцитоз, прокаинамид - синдром системной красной волчанки.

► Тип III (отсроченный, иммунокомплексный). Реакции этого типа развиваются при поступлении в организм парацетамола, пенициллинов, сульфаниламидов, изониазида, метотрексата, ретинола, калия йодида и обусловлены образованием иммунных комплексов и активацией комплемента. Комплексы антигенов с иммуноглобулинами всех классов при участии системы комплемента C_3 и C_5 повреждают эндотелий и базальную мембрану сосудов, повышают выделение лизосомальных ферментов, гистамина и серотонина, активируют кининовую систему, вызывают агрегацию тромбоцитов. При этом типе аллергии развивается сывороточная болезнь: лихорадка, крапивница, лимфаденопатия, васкулит, боль в суставах, артрит, протеинурия.

► Тип IV (гиперчувствительность замедленного типа). Реакции этого типа характеризуются активацией клеточного звена иммунитета спустя 24-48 ч после приема лекарственного средства. Сенсибилизированные макрофаги, эозинофилы, Т-лимфоциты и нейтрофилы выделяют фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкины-4, -5, -8, -13, интерферон γ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и другие цитокины. Реакции гиперчувствительности замедленного типа происходят при нанесении лекарственных средств на кожу и проявляются аллергическим контактным дерматитом, макулопапулезной сыпью, мультиформной эритемой, эозинофильной инфильтрацией кожи, фотодерматозом.

Диагностика сенсибилизации затруднена из-за отсутствия высокоспецифичных диагностических тестов, развития перекрестной аллергии на разные

Таблица 5.2. Лекарственные средства, вызывающие аллергические реакции

Характер антигенов	Лекарственные средства
Полноценные антигены	► Инсулин и другие гормональные средства полипептидной структуры ► Препараты ферментов ► Вакцины и сыворотки ► Репкомбинантные белки (ритуксимаб) ► Протамина сульфат ► Миорелаксанты ► Карбоксиметилцеллюлоза
Гаптены	► Тиамин ► Прокаин ► Антибиотики группы β-лактамов ► Стрептомицин
Прогаптены (превращаются в гаптены в реакциях биотрансформации)	► Галотан ► Фенитоин ► Ламотриджин ► Карбамазепин ► Парацетамол ► Прокаинамид ► Сульфаниламиды

лекарственные средства с одинаковыми антигенными свойствами. Основу терапии лекарственной аллергии составляют препараты глюкокортикоидов и антигистаминные средства.

Наряду с сенсibilизацией выделяют лекарственную псевдоаллергию, или неиммунологическую гиперчувствительность. Эта реакция возникает в ответ на внутривенное вливание лекарственных средств и протекает без участия специфического иммунного механизма, хотя для ее развития необходимы те же медиаторы, что и для истинной аллергии. Некоторые лекарственные средства, например кровезаменители на основе декстрана, рентгеноконтрастные средства, прямо усиливают выделение гистамина из тучных клеток и базофилов, активируют систему комплемента. НПВС вызывают псевдоаллергию в результате нарушения обмена арахидоновой кислоты. При назначении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) накапливается брадикинин, что становится причиной крапивницы и ангионевротического отека.

Для возникновения фотоаллергического дерматоза необходимы присутствие в коже лекарственного средства со свойствами фотосенсибилизатора и воздействие ультрафиолетового света. Такую реакцию могут вызывать производные фенотиазина, сульфаниламиды, противогрибковое средство гризеофульвин, антибиотики группы тетрациклина. Фотодерматоз обусловлен псевдоаллергической реакцией с неиммунологическим освобождением медиаторов аллергии и воспаления. Клинически он проявляется эритемой, отеком, везикулами, дерматитом.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

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

Синергизм

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

При суммированном синергизме, или аддитии (от лат. *additio* - добавление), эффект комбинации равен арифметической сумме эффектов каждого из совместно назначенных лекарственных средств. Суммированный синергизм возникает при приеме лекарств одной фармакологической группы, влияющих на одни и те же циторецепторы, клетки, органы. Суммированными синергистами являются общие анестетики для ингаляционного наркоза, парацетамол и ибупрофен, примененные при боли и лихорадке.

При потенцированном синергизме (супераддитии) эффект комбинации превышает арифметическую сумму эффектов совместно принятых лекарственных средств. В основе потенцированного синергизма лежат фармакокинетические и фармакодинамические механизмы.

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

► Вытеснение лекарств из связи с белками плазмы. НПВС фенилбутазон и индометацин вытесняют из связи с альбуминами антикоагулянты и сахароснижающее средство глибенкламид, что повышает опасность кровотечения и гипогликемии соответственно.

► Повышение проницаемости мембран: инсулин облегчает проникновение глюкозы и ионов калия через мембрану клеток.

► Ингибирование метаболизма. Ингибиторы цитохрома P450 усиливают действие лекарств, имеющих метаболический клиренс. Ингибитор альдегиддегидрогеназы дисульфирам потенцирует токсические эффекты продукта окисления этанола - ацетальдегида. Ингибиторы β -лактамаз препятствуют инактивации некоторых пенициллинов и цефалоспоринов.

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

Возможен синергизм лекарственных средств по отношению к побочным эффектам. При одновременном назначении антибиотиков-аминогликозидов (стрептомицина, канамицина, гентамицина) и мочегонного средства фуросемида возрастает риск ото- и вестибулотоксических побочных эффектов. Внутривенное введение кальция хлорида на фоне лечения дигоксином провоцирует аритмию.

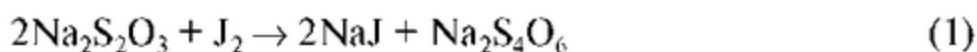
Антагонизм

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

При *физическом* антагонизме уменьшаются всасывание в кровь и резорбтивное действие лекарственных средств. Адсорбенты (активированный уголь)

фиксируют на своей поверхности многие принятые внутрь лекарственные средства и препятствуют их всасыванию. Солевые слабительные средства (магния сульфат, натрия сульфат) повышают осмотическое давление в просвете кишечника и задерживают всасывание лекарств, растворенных в кишечном соке. Ионы кальция, магния, железа образуют хелатные комплексы с тетрациклином, хлорамфениколом, сульфаниламидами, ацетилсалициловой кислотой, фенилбутазоном. Средства, создающие в пищеварительном тракте кислую или щелочную среду, тормозят всасывание лекарств со свойствами оснований и кислот соответственно. Сосудосуживающее средство эпинефрин уменьшает резорбтивное действие лекарственных средств, введенных под кожу или в мышцы.

Химический антагонизм возникает при химическом взаимодействии лекарственных средств с образованием неактивных продуктов. Химическими антагонистами для многих лекарственных средств служат калия перманганат, натрия тиосульфат, донатор сульфгидрильных групп димеркаптопропансульфонат натрия и другие антидоты, используемые для лечения отравлений. Натрия тиосульфат преобразует токсичный молекулярный йод в нетоксичные йодиды, цианиды - в тиоцианаты. В первом случае тиосульфат восстанавливается до тетрагидрата, во втором - до сульфата:



Физиологический (функциональный) антагонизм обусловлен взаимодействием лекарственных средств, оказывающих разнонаправленное влияние на функции клеток и органов. Физиологический антагонизм может быть прямым или косвенным. Прямой антагонизм - результат действия на одни и те же клетки. Его разделяют на неконкурентный и конкурентный.

При физиологическом прямом неконкурентном антагонизме лекарственные средства связываются с различными циторецепторами, вызывая разнонаправленные изменения функций. Примеры неконкурентного антагонизма: сужение бронхов гистамином, активирующим H_1 -рецепторы гладкой мускулатуры, и расширение бронхов β -адреномиметиками; антагонизм между ингибиторами ацетилхолинэстеразы и блокаторами холинорецепторов.

Физиологический прямой конкурентный антагонизм развивается между агонистами и антагонистами циторецепторов одного типа. Конкурентными антагонистами являются м-холиномиметик пилокарпин и м-холино-блокатор атропин, α -адреномиметик норэпинефрин и α -адреноблокатор ницерголин.

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

Синерго-антагонизм

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

ЗАВИСИМОСТЬ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ОТ ДОЗЫ

В экспериментальной фармакологии для определения терапевтической дозы используют альтернативную и градированную системы. В альтернативной системе устанавливают в процентах, у какой части животных лекарственное средство в определенной дозе вызывает фармакологический эффект. В градированной системе регистрируют степень выраженности эффекта в зависимости от дозы. В альтернативной системе эффективная доза (ED_{50}) обозначает дозу, вызывающую эффект у 50% животных, а в градированной системе - это доза, обеспечивающая фармакологическую реакцию, равную 50% максимально возможной.

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

Терапевтические дозы:

- ▶ минимальная (пороговая) терапевтическая доза - минимальное количество лекарственного средства, вызывающее терапевтический эффект;
- ▶ средняя терапевтическая доза - диапазон доз, в которых лекарственное средство оказывает оптимальное действие;
- ▶ максимальная терапевтическая доза - максимальное количество лекарственного средства, не оказывающее токсического действия.

Токсические дозы:

- ▶ минимальная токсическая доза - доза, вызывающая слабовыраженные симптомы интоксикации или отравление в 10% случаев;
- ▶ средняя токсическая доза - доза, вызывающая интоксикацию средней тяжести или отравление в 50% случаев;
- ▶ максимальная токсическая доза - доза, вызывающая тяжелую интоксикацию или интоксикацию в 100% случаев, но без летальных исходов.

Летальные дозы (LD):

- ▶ минимальная летальная доза (LD_{10}) - доза, вызывающая гибель в 10% случаев;
- ▶ средняя летальная доза (LD_{50}) - доза, вызывающая гибель в 50% случаев;
- ▶ максимальная летальная доза (LD_{100}) - доза, всегда вызывающая смерть. В эксперименте терапевтические, токсические и летальные дозы вычисляют с помощью математических расчетов.

Широта терапевтического действия - диапазон между средней и максимальной терапевтической дозой. Терапевтический индекс - отношение эффективной дозы (ED_{50}) к средней летальной (LD_{50}).

Для скорейшего развития терапевтического эффекта лекарственные средства иногда назначают в ударных или нагрузочных дозах (антибиотики,

сульфаниламиды). Если лекарственное средство кумулирует, в первый раз принимают нагрузочную дозу, а в последующие приемы переходят на поддерживающие дозы. В педиатрической практике лекарственные средства дозируют в расчете на массу или поверхность тела ребенка.

Зависимость действия лекарственных средств от дозы может быть не только количественной, но и качественной. Натрия оксибутират в малых дозах оказывает анальгетическое и седативное, в средних дозах - противосудорожное и снотворное, в больших дозах - наркотное действие.

ВИДЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Этиотропная (каузальная) терапия направлена на устранение причины болезни. Примерами служат применение антибактериальных, противовирусных и противопаразитарных средств при инфекционных заболеваниях, антидотов - при отравлениях.

Патогенетическая терапия воздействует на патогенетические механизмы заболеваний. Например, антигипертензивные средства при артериальной гипертонии снижают АД, сердечный гликозид дигоксин при сердечной недостаточности усиливает сокращения миокарда, противовоспалительные средства при ревматических заболеваниях подавляют воспалительную реакцию.

Симптоматическая терапия позволяет устранить или уменьшить отдельные проявления болезни, для этой цели используют анальгетики и жаропонижающие средства.

Заместительная терапия необходима для восполнения недостаточного количества естественных биологически активных веществ организма: применение витаминных, гормональных, ферментных средств, солей йода, фтора, железа, кальция.

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

КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Лекарственные средства разделяют на фармакологические и фармакотерапевтические группы. В фармакологической классификации учитывают локализацию действия лекарств - влияние на чувствительные нервные окончания, периферические и центральные синапсы, клетки исполнительных органов. Лекарственные средства, регулирующие функции ЦНС и исполнительных органов, разделяют на группы в зависимости от основного фармакологического эффекта - наркозные, снотворные, психотропные, кардиотонические, антиаритмические, мочегонные средства и др. Особую группу составляют противомикробные, противовирусные и противопаразитарные средства.

Фармакотерапевтические группы объединяют лекарственные средства, применяемые для лечения заболеваний согласно утвержденным стандартам терапии. В одну фармакотерапевтическую группу включены представители разных фармакологических групп.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

1. Международные непатентованные названия:

- 1) получают готовые одноили многокомпонентные препараты, защищенные товарным знаком;
- 2) являются собственностью производителя;
- 3) определяют активную фармацевтическую субстанцию;
- 4) обеспечивают обмен информацией между специалистами разных стран;
- 5) присваиваются ВОЗ.

2. Скрининг - это:

- 1) эксперименты только на интактных животных;
- 2) стандартные методы оценки активности химических соединений в сравнении с действием известных лекарственных средств;
- 3) эксперименты на животных с моделями болезней человека;
- 4) исследования в культуре клеток;
- 5) этап клинических исследований лекарственных средств.

3. Ксенобиотики:

- 1) всасываются простой диффузией;
- 2) взаимодействуют с циторецепторами неспецифически, по принципу стерео-структурного сходства с эндогенными веществами;

- 3) всасываются активным транспортом;
- 4) являются агонистами или антагонистами циторецепторов;
- 5) включаются в специфические реакции биотрансформации.

4. Гликопротеин Р:

- 1) функционирует в эпителии кишечника, гепатоцитах, нефроцитах, эндотелии гистогематических барьеров;
- 2) уменьшает биодоступность лекарственных средств;
- 3) увеличивает биодоступность лекарственных средств;
- 4) инактивирует лекарственные средства.

5. В реакциях метаболической трансформации:

- 1) строение молекул лекарственных средств изменяется за счет включения полярных групп;
- 2) лекарственные средства преобразуются только в неактивные метаболиты;
- 3) могут появляться активные и токсические метаболиты лекарственных средств;
- 4) лекарственные средства становятся липофильными.

6. Цитохром Р450:

- 1) является терминальным транспортером электронов в НАДФ-зависимой дыхательной цепи;
- 2) является терминальным транспортером электронов в НАД-зависимой дыхательной цепи;
- 3) функционирует в гладком ЭПР клеток;
- 4) функционирует в митохондриях клеток;
- 5) является мембраносвязанным ферментом.

7. Циторецепторы ионных каналов - это:

- 1) н-холинорецепторы;
- 2) ГАМК_A-рецепторы;
- 3) β-адренорецепторы;
- 4) NMDA-рецепторы (N-метил-Б-аспартат);
- 5) м-холинорецепторы.

8. Фармакодинамические механизмы привыкания - это:

- 1) десенситизация циторецепторов;
- 2) нарушение всасывания лекарственных средств;
- 3) уменьшение количества циторецепторов (down-регуляция);
- 4) включение компенсаторных механизмов регуляции функций;
- 5) индукция ферментов биотрансформации лекарственных средств.

9. Синдром отдачи - это:

- 1) недостаточность функций органов после прекращения приема лекарственных средств, подавляющих данные функции;
- 2) суперкомпенсация функций с обострением болезни;
- 3) аллергическая реакция на лекарственное средство.

10. Физиологический антагонизм лекарственных средств возникает в результате:

- 1) их разнонаправленного действия на функции клеток и органов;
- 2) их химического взаимодействия с образованием неактивных продуктов;
- 3) уменьшения всасывания одного лекарственного средства под влиянием другого.

Раздел II ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АФФЕРЕНТНУЮ ИННЕРВАЦИЮ Глава 6 МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

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

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

Кокаин стал первым лекарственным средством, введенным в научную медицину для назначения по показаниям, известным народной медицине. Народы Южной Америки жевали листья коки, чтобы бороться с усталостью.

В начале 1884 г. ярославский врач-офтальмолог Иван Николаевич Кацауров удалил кусочек железа из роговицы под анестезией кокаином в форме 5% мази, внесенной в конъюнктивальный мешок. В дальнейшем Кацауров успешно применял кокаин при удалении хрусталика по поводу катаракты, энуклеации глаза. В 1904 г. немецкий химик Альфред Эйхорн синтезировал и применил для местной анестезии прокаин (новокаин* - «новый кокаин»). С 1948 г. в практике анестезиологии используют лидокаин.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ

Местные анестетики по химической структуре являются третичными азотистыми основаниями, содержат в молекуле гидрофильную и липофильную части, соединенные эфирной или амидной связью. Анестезирующие свойства зависят от строения ароматической липофильной части.

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

Основания местных анестетиков растворяются в липидах мембран нервных окончаний и волокон и на внутренней поверхности мембраны ионизируются в катионную форму. Рецепторы к местным анестетикам локализованы в S₆-сегменте IV домена внутриклеточной части натриевых каналов. После взаимодействия с рецепторами катионы местных анестетиков пролонгируют инактивированное состояние натриевых каналов, что задерживает развитие следующего потенциала действия. Местные анестетики не взаимодействуют с закрытыми натриевыми каналами в период потенциала покоя. Селективное влияние местных анестетиков на чувствительные нервы обусловлено генерацией в них длительных (более 5 мс) потенциалов действия с высокой частотой.

В первую очередь местные анестетики блокируют безмиелиновые С- и мие-линовые А_δ- и А_β-волокна. Волокна этих типов входят в состав вегетативных нервов и афферентных путей, проводящих болевые и температурные раздражения. На волокна, окруженные миелиновой оболочкой, местные анестетики действуют в области перехватов Ранвье. Толстые миелиновые волокна, образующие двигательные нервы и афферентные пути тактильной чувствительности, слабее реагируют на местные анестетики. Кроме того, устойчивость двигательных нервов к анестезии обусловлена генерацией в них низкочастотных коротких (менее 5 мс) потенциалов действия.

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

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ГРУППЫ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ

Местные анестетики разделяют по химической структуре на сложные эфиры (бензокаин, прокаин, тетракаин) и замещенные амиды кислот (лидокаин, артикаин, бупивакаин, левобупивакаин, мепивакаин, ропивакаин, тримекаин). Местные анестетики со строением сложных эфиров гидролизуются бу-тирилхолинэстеразой (псевдохлинэстеразой) плазмы и действуют в течение 30-60 мин. Их эффект пролонгируют ингибиторы холинэстеразы (неостигмина метилсульфат). Продукт гидролиза местных анестетиков этой группы - п-аминобензойная кислота (ПАБК) - ослабляет бактериостатическое влияние сульфаниламидов.

Замещенные амиды кислот инактивируются монооксигеназной системой печени в течение 2-3 ч. Бупивакаин и левобупивакаин вызывают местную анестезию продолжительностью 3-6 ч, после их элиминации обезболивающий эффект длительно сохраняется. Характеристика местных анестетиков приведена в табл. 6.1.

Таблица 6.1. Местные анестетики

Название	Химическое строение	Относительная активность при ра	
		терминаль ная	проводниковая
Сложные эфиры ароматических спиртов и аминоспиртов			
Бензокаин	Этиловый эфир ПАБК (не образует соль с хлористоводородной кислотой)	0,5	
Прокаин	Эфир л-аминобензойной кислоты и диметиламиноэтанола	0,1*	1
Тетракаин	Эфир л-бутиламинобензойной кислоты и диметиламиноэтанола	10-20	10-20*
Замещенные амиды кислот			
Лидокаин	Производное ацетанилида	0,5	2-3
Артикаин	Производное тиофенкарбоновой кислоты	0,5*	3,5-4,0**
Бупивакаин	Производное лидокаина с бутил-пиперидиновым гетероциклом	1*	3,5-4,0
Левобупи-вакаин	Левовращающий изомер бупива-каина	1*	3,5-4,0

Мепивакаин	Производное пиридинкарбоксиамида	3*	3,5-4,0**
Ропивакаин	Производное пиридинкарбоксиамида	0,5*	2-3
Тримекаин	Производное ацетанилида	0,4	2,5-3,5*

* Для этих видов анестезии не применяются.

** Артикаин и мепивакаин применяют в стоматологии.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ Терминальная анестезия

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

В структуре бензокаина нет атома азота в боковой цепи, поэтому он не образует соль с хлористоводородной кислотой и плохо растворяется в воде. Этот местный анестетик применяют в присыпке, растворе, мази, геле, спрее для нанесения на раны и поврежденные участки кожи; в ректальных суппозиториях - при геморрое, зуде и трещинах заднего прохода; в таблетках - при боли в желудке, привычной рвоте, спазмах желудка. Выпускают препараты бензокаина в комбинации с антисептиками, витаминными средствами, рацементолом, левоментолом, белладонны листьев экстрактом.

Тетракаин оказывает наиболее выраженное анестезирующее действие, но обладает высокой токсичностью. Его применяют для терминальной анестезии при операциях на глазах и среднем ухе, проколе верхнечелюстной пазухи, в комбинации с антисептиком хлоргексидином выпускают в пастилках и таблетках для рассасывания в полости рта при воспалительных заболеваниях.

Лидокаин применяют в глазных каплях при оперативных вмешательствах на конъюнктиве и роговице, в геле и спрее при стоматологических операциях, удалении полипов носа, проколе верхнечелюстной пазухи, интраназальной интубации, трахеобронхоскопии, цистоскопии, укусах насекомых, контактном дерматите, ожогах кожи.

Прокаин медленно проникает через липопротеиновую мембрану нервных окончаний и гидролизует еще до взаимодействия с рецептором.

Проводниковая анестезия

При проводниковой анестезии местные анестетики нарушают проведение болевых потенциалов по афферентным волокнам в ЦНС из региона, иннервируемого блокированным нервом. Проводниковую анестезию применяют в стоматологии, при ограниченных операциях в общехирургической практике, для вагосимпатической, межреберной, паранефральной блокады. Для проводниковой анестезии в хирургии выбирают местные анестетики с наименьшей токсичностью - прокаин, лидокаин, бупивакаин, левобупивакаин, ропивакаин. Артикаин и мепивакаин применяют в стоматологии.

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

Спинномозговая и эпидуральная анестезия

Спинномозговую и эпидуральную анестезию рассматривают как варианты проводниковой анестезии. При спинномозговой анестезии местные анестетики вводят в субарахноидальное пространство для блокады проведения потенциалов действия по восходящим проводящим путям спинного мозга. При эпидуральной анестезии анестетики вводят в эпидуральное пространство для блокады проведения потенциалов действия по задним корешкам спинного мозга. Сначала наступает симпатическая блокада, затем утрачивается болевая и температурная чувствительность, теряется чувство

прикосновения и давления, в последнюю очередь развивается региональная миорелаксация, не требующая ИВЛ. Впервые спинномозговую анестезию провели друг другу А. Бир и его ассистент в 1897 г.

В настоящее время для спинномозговой и эпидуральной анестезии применяют местные анестетики группы замещенных амидов кислот: лидокаин, бупивакаин, левобупивакаин, ропивакаин. Местные анестетики вводят с помощью аспираторной иглы диаметром не более 0,4 мм с конусовидным концом типа pencil point. Микрокатетерная техника с помощью полиуретановых

катетеров позволяет пролонгировать обезболивание независимо от продолжительности действия анестетика.

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

Спинномозговая и эпидуральная анестезия - предпочтительный метод обезболивания у новорожденных, перенесших респираторный дистресс-синдром, пожилых больных с дыхательными и метаболическими нарушениями, при операциях на почках (улучшается почечный кровоток и увеличивается скорость клубочковой фильтрации). Под эпидуральной анестезией проводят операцию кесарева сечения у 80% пациенток.

Побочным эффектом эпидуральной и особенно спинномозговой анестезии является артериальная гипотензия, так как местные анестетики блокируют проведение потенциалов по преганглионарным симпатическим волокнам, входящим в состав передних корешков спинного мозга. При анестезии также не исключен риск инфекции, центральных и периферических неврологических побочных эффектов. Механизм неврологических нарушений обусловлен повышением в ликворе концентрации ионов кальция, способствующих выделению глутаминовой кислоты. Глутаминовая кислота, активируя NMDA-рецепторы, вызывает нейротоксические эффекты. Неврологические нарушения усугубляются при применении эпинефрина во время анестезии.

Инфильтрационная анестезия

При инфильтрационной анестезии уменьшается чувствительность нервных окончаний и афферентных волокон. Анестезию вызывают послойным пропитыванием тканей растворами малотоксичных местных анестетиков: прокаина, лидокаина, бупивакаина, левобупивакаина, ропивакаина. Применяют при небольших хирургических операциях. Артикаин и мепивакаин показаны для инфильтрационной анестезии только в стоматологии.

Для пролонгирования местного действия и профилактики резорбтивных эффектов к растворам местных анестетиков добавляют сосудосуживающие средства группы адреномиметиков: эпинефрин (дополнительно оказывает собственное анестезирующее действие на миелинизированные волокна A_δ) и фенилэфрин. При передозировке адреномиметиков появляется опасность ишемического некроза тканей, повышается АД. Местные анестетики нельзя комбинировать с адреномиметиками при операциях на концевых нервных стволах конечностей из-за высокого риска ишемии.

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

РЕЗОРБТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ Действие на нервную систему

Местные анестетики уменьшают возбудимость нейронов ЦНС, при этом тормозящие нейроны угнетаются в первую очередь. Токсическое действие местных анестетиков на головной мозг состоит из стадий возбуждения и угнетения. Для стадии возбуждения, когда подавлены функции тормозящих нейронов, характерны беспокойство, тремор, клонико-тонические судороги. В стадии угнетения возникают сонливость, потеря сознания, нарушается работа дыхательного центра. При резорбтивном

действию тетракаина может наступить паралич дыхательного центра без предварительного возбуждения ЦНС.

Лидокаин оказывает нейропротективное влияние: улучшает биоэнергетику нейронов, препятствует накоплению в них ионов кальция, тормозит выделение глутаминовой кислоты и ослабляет ее повреждающее действие.

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

Действие на сердечно-сосудистую систему и гладкие мышцы

Лидокаин оказывает антиаритмическое действие. Бупивакаин длительно блокирует натриевые каналы и нарушает вход Na^+ в клетки миокарда во время систолы. Это сопровождается брадикардией, уменьшением сократимости миокарда и АД. Левобупивакаин и ропивакаин слабо влияют на сердце. Местные анестетики расширяют бронхи, тормозят перистальтику кишечника, расслабляют матку.

Сложные эфиры могут вызывать у больных с повышенной чувствительностью аллергические реакции - дерматит, астматические приступы. Производные замещенных амидов кислот лишены этого недостатка, но в их растворы иногда добавляют консервант метилпарабен, обладающий свойствами аллергена.

ОТРАВЛЕНИЕ КОКАИНОМ

Кокаин блокирует транспортеры дофамина, норадреналина и серотонина на пресинаптической мембране и угнетает нейрональный захват этих нейро-медиаторов. Активация постсинаптических циторекцепторов сопровождается возбуждением ЦНС. При остром отравлении кокаином структуры ЦНС возбуждаются последовательно в нисходящем порядке - от коры больших полушарий до спинного мозга. Возникают эйфория, беспокойство, галлюцинации, психомоторное возбуждение, тремор, клонико-тонические судороги, артериальная гипертензия, тахикардия, аритмия, спазм коронарных сосудов, рвота, усиливаются спинальные рефлексы, учащается дыхание, повышается температура тела, расширяются зрачки. В дальнейшем депо нейромедиаторов истощается и симптомы возбуждения сменяются потерей сознания, угнетением рефлексов, мышечной атонией, сосудистым коллапсом. Смерть наступает от паралича дыхательного центра и инфаркта миокарда.

Для купирования возбуждения используют седативные анксиолитики диазепам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (феназепам*). Они являются физиологическими прямыми неконкурентными антагонистами кокаина. При тяжелой интоксикации проводят трахеотомию и ИВЛ, для снижения АД вводят внутривенно нитроглицерин, нитропруссид натрия дигидрат. Нитроглицерин также предупреждает развитие инфаркта миокарда (β -адреноблокаторы противопоказаны). Кокаин быстро подвергается гидролизу бутирилхолинэстеразой (псевдохлинэстеразой) плазмы с образованием неактивных продуктов - бензоилэксгоина и эксгоина, поэтому прогноз при отравлении средней тяжести может быть благоприятным.

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

Нативный кокаин используют для курения под названием «крэк». Очищенный кокаин вдыхают (для всасывания в кровоток со слизистой оболочки носа) или вводят внутривенно.

Кокаин вызывает непродолжительную эйфорию, на основе которой формируется психическая зависимость (вдвое чаще у мужчин). Эйфория обусловлена повышенным выделением дофамина в прилежащем ядре стриатума. После прекращения регулярного приема кокаина появляются депрессия, сонливость или, напротив, агрессивность без значительных соматовегетативных нарушений. Привыкание к кокаину выражено слабо. Осложнения злоупотребления кокаином: аритмия, ишемия миокарда, миокардит, расслаивающая аневризма аорты, спазм сосудов головного мозга. В тяжелых случаях возможно развитие параноидного психоза, стереотипии, неистовой агрессии.

Для терапии кокаинизма используют ряд лекарственных средств.

- ▶ Трициклический антидепрессант имипрамин тормозит нейрональный захват норадреналина подобно действию кокаина, поэтому облегчает течение абстинентного синдрома и подавляет влечение к наркотику.
- ▶ Антидепрессант флуоксетин (селективный ингибитор обратного захвата се-ротонина), бромокриптин (агонист D-рецепторов) и опиоидный анальгетик бупренорфин ослабляют влечение к кокаину.

ТЕТРОДОТОКСИН И САКСИТОКСИН

Тетродотоксин и сакситоксин относят к сильнейшим ядам небелковой природы. Минимальная летальная доза (LD₁₀) этих веществ для мышей составляет всего 8 мкг/кг.

Тетродотоксин содержится в органах рыбы фугу, коже некоторых видов саламандр и лягушек рода *Atelopus*, обитающих в Коста-Рике. Сакситоксин образуется в водорослях, вызывающих красное окрашивание океана, накапливается в моллюсках и черепахах, питающихся этими водорослями.

Эти токсины в наномолярной концентрации блокируют наружные активаци-онные ворота натриевых каналов в нейронах (рецепторы находятся в сегменте SS2 α -субъединицы всех четырех доменов). При отравлении смерть наступает от паралича дыхательных мышц и сосудистого коллапса. Падение АД обусловлено нарушением проведения потенциалов действия по симпатическим нервам.

Глава 7 РАЗДРАЖАЮЩИЕ, ВЯЖУЩИЕ, ОБВОЛАКИВАЮЩИЕ И АДСОРБИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

РАЗДРАЖАЮЩИЕ СРЕДСТВА

Раздражающие средства активируют ноцицепторы (от греч. *посео* - повреждаю) и оказывают местное раздражающее действие, которое сопровождается рефлекторными реакциями (улучшаются кровоснабжение и трофика тканей, ослабляются болевые ощущения).

Для раздражающих средств характерны местный, рефлекторный и нейро-гуморальный эффекты.

Виды действия раздражающих средств

Местное действие. Местное раздражение проявляется болью, гиперемией и отеком в месте нанесения раздражающих средств. Раздражающие средства непосредственно деполяризуют нервные окончания, а также повышают выброс гистамина, серотонина, брадикинина, простагландинов, субстанции P, нейрокинина A. Эти аутокоиды обладают раздражающим эффектом и расширяют сосуды. Гиперемия развивается не только в области нанесения раздражающих средств, но и распространяется на прилежащие участки кожи по механизму аксон-рефлекса.

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

Рефлекторное действие. Рефлекторное действие раздражающих средств включает несколько вариантов.

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

► **Отвлекающе-обезболивающее действие.** В сегментах спинного мозга происходит интерференция потенциалов действия, поступающих из пораженного органа и места нанесения раздражителя. Ликвидируется доминанта, поддерживающая патологический процесс, гипералгезию и напряжение мышц. Вслед за возбуждением развивается десенситизация ноцицепторов.

► **Общее рефлекторное действие.** Общее рефлекторное действие направлено на тонизирование дыхательного и сосудодвигательного центров продолговатого мозга. Например, раствор аммиака (нашатырный спирт) при вдыхании раздражает окончания тройничного нерва в полости носа, афферентные потенциалы действия достигают центра этого нерва, а затем переключаются на дыхательный центр. **Нейрогуморальное действие.** Нейрогуморальные эффекты обусловлены рефлекторным действием биологически активных веществ, всасывающихся из зоны раздражения кожи, а также воздействием на головной и спинной мозг потока восходящих афферентных импульсов. Выделяются антиноцицептивные факторы (β -эндорфин, энкефалины, анандамид, 2-арахидонилглицерол), уменьшается выделение медиаторов боли (субстанции Р, соматостатина, холецистокинина), возрастает секреция рилизинг-гормонов гипоталамуса, АКТГ, тиреотропного гормона. Гормоны гипофиза, повышая секрецию глюкокортикоидов, трийодтиронина и тироксина, подавляют воспалительную реакцию.

Показания к применению раздражающих средств

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

Раздражающие средства могут быть растительного и синтетического происхождения.

Средства растительного происхождения

Ментол - спирт терпенового ряда из мяты перечной (*Mentha piperita*). Он раздражает холодовые нервные окончания, вызывает ощущение холода, сменяемое местной анестезией. Раздражение ментолом холодовых окончаний полости рта сопровождается седативным, противорвотным эффектами и рефлекторным расширением коронарных сосудов при стенокардии. В состав лекарственных средств ментол входит в виде левовращающего изомера лево-ментола или рацемической смеси стереоизомеров рацементола. Валидол* (25% раствор левоментола в ментил изовалерате) рассасывают в полости рта при неврозах, морской и воздушной болезни, боли в сердце. Рацементол входит в состав мазей с раздражающим действием (бом-бенге*, бороментол*). Раствор для наружного применения меновазин* содержит левоментол или рацементол в комбинации с бензокаином и прокаинам.

Десенситизация, down-регуляция и нейротоксичность лежат в основе обезболивающего эффекта капсаицина. Препараты стручкового перца наносят на кожу для уменьшения боли при постгерпетической невралгии, диабетической невропатии, постампутационной боли. Капсаицин входит в состав крема ни-кофлекс*.

Скипидар живичный - продукт перегонки живицы из сосны обыкновенной, содержит липофильное вещество терпеновой структуры - α -пинен. Входит в состав скипидарной мази*, мази випросал В*.

Синтетические средства

Мазь **финалгон*** содержит кожный раздражитель нонивамид и сосудорасширяющее средство никобоксил.

Аммиак (нашатырный спирт) дают вдыхать при обмороке, опьянении.

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

ВЯЖУЩИЕ СРЕДСТВА

Вяжущие средства вызывают обратимую коагуляцию белков и уплотнение коллоидов межклеточной жидкости, слизи, экссудатов и прилегающих к мембране слоев цитоплазмы клеток. Образуется пленка, защищающая от раздражений чувствительные нервные окончания. В очаге воспаления вяжущие средства суживают сосуды, уменьшают их проницаемость и экссудацию.

Вяжущие средства назначают при воспалительных процессах на слизистых оболочках и коже, заболеваниях желудка и кишечника. Применяют соли металлов и средства растительного происхождения.

Висмута субгаллат применяют при геморрое и трещинах заднего прохода в составе ректальных суппозиториях **анестезол***.

Линимент бальзамический (по Вишневскому)* содержит деготь березовый, трибромфенолята висмута и висмута оксида комплекс (ксероформ*), оказывает вяжущее действие в сочетании с легким раздражающим, а также противомикробным, кератопластическим, противовоспалительным эффектами, улучшает кровоснабжение и регенерацию тканей. Используют при неинфицированных, длительно не заживающих послеоперационных и травматических ранах кожи и мягких тканей. Наносят тонким слоем или пропитывают марлевую повязку. Недопустимо нанесение линимента на гнойные раны.

Свинца ацетат, цинка сульфат, цинка оксид применяют местно в составе комбинированных препаратов. Металлы образуют плотные альбуминаты с белками поверхностных слоев тканей и оказывают вяжущее действие.

Растительные вяжущие средства содержат дубильные вещества, эфирные масла, органические кислоты, флавоноиды, витамины, фитонциды. Оказывают вяжущее, противовоспалительное и противомикробное действие.

Черники обыкновенной плоды (*Vaccinium myrtillus*) используют в форме настоя как вяжущее средство при диарее.

Шалфея лекарственного листья (*Salvia officinalis*) в настое, **дуба кору** (*Quercus robur*) и **бадана толстолистного корневища** (*Bergenia crassifolia*) в отваре применяют для полоскания при гингивите, стоматите, тонзиллите, фарингите.

Ромашки аптечной цветки (*Chamomilla recutita*) повышают секреторную функцию пищеварительных желез, ослабляют процессы брожения в кишечнике, оказывают спазмолитическое действие. Настой принимают внутрь при хронических гастрите, энтерите, колите, диарее, используют для полоскания при воспалительных заболеваниях полости рта и горла.

Лапчатки прямостоячей корневища (*Potentilla erecta*) в отваре принимают внутрь при воспалительных заболеваниях желудка и кишечника и в форме примочек и полосканий при гингивите, стоматите, тонзиллите, фарингите.

ОБВОЛАКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА

Обволакивающие средства покрывают защитным слоем слизистые оболочки и препятствуют раздражению чувствительных нервных окончаний. Применяют слизи из крахмала, семян льна и корня

алтея при воспалительных заболеваниях желудка и кишечника, комбинируют с лекарственными средствами, оказывающими раздражающее действие на пищеварительный тракт.

АДСОРБИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Адсорбирующие средства представляют собой мелкоизмельченные инертные порошки с большой адсорбционной поверхностью. Адсорбируют различные

соединения на коже и слизистых оболочках и предохраняют от раздражения чувствительные нервные окончания. Соединение оксидов кремния и магния также применяют в составе паст и присыпок для подсушивания кожи при дерматите, опрелости, потливости.

Активированный уголь применяют для промывания желудка как физический антагонист при отравлениях, а также при заболеваниях с токсическим синдромом, диарее, метеоризме (связывает сероводород).

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

1. Местные анестетики:

- 1) растворяются в липидах мембран нервных окончаний и афферентных проводящих путей;
- 2) преобразуются в анионы на наружной поверхности мембраны;
- 3) преобразуются в катионы на внутренней поверхности мембраны;
- 4) блокируют открытые натриевые каналы;
- 5) пролонгируют инактивированное состояние натриевых каналов.

2. Местные анестетики группы сложных эфиров:

- 1) гидролизуются бутирилхолинэстеразой;
- 2) инактивируются монооксигеназной системой печени;
- 3) подвергаются глюкуронированию;
- 4) при гидролизе образуют ПАБК;
- 5) вызывают анестезию в течение 30-60 мин.

3. Местные анестетики группы замещенных амидов кислот:

- 1) устойчивы к гидролизу бутирилхолинэстеразой;
- 2) инактивируются монооксигеназной системой печени;
- 3) более токсичны, чем анестетики группы сложных эфиров;
- 4) вызывают анестезию в течение 30-60 мин;
- 5) вызывают анестезию в течение 2-6 ч.

4. Для инфильтрационной анестезии применяют:

- 1) бупивакаин;
- 2) тетракаин;
- 3) бензокаин;
- 4) лидокаин;
- 5) ропивакаин.

5. Раздражающие средства оказывают действие:

- 1) сегментарно-рефлекторное;

- 2) резорбтивное;
- 3) отвлекающе-обезболивающее;
- 4) селективное;
- 5) нейрогуморальное.

Раздел III СИНАПТОТРОПНЫЕ (МЕДИАТОРНЫЕ) СРЕДСТВА Глава 8 СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ СИНАПСОВ

Синапс (от греч. *synapsis* - соприкосновение, соединение) - функциональный (химический) контакт двух нервных клеток или нервной клетки и клетки исполнительного органа. Медиатор (от лат. *mediator* - посредник) - вещество, выделяемое из нейрона или нейроглии, влияющее на электрохимический статус и метаболизм других клеток (табл. 8.1). В ЦНС находится около 100 млрд нейронов. Один нейрон контактирует с помощью синаптической связи с 10-30 тыс. других нейронов.

Таблица 8.1. Низкомолекулярные медиаторы

Медиатор	Локализация	Функции
<i>Амины</i>		
Ацетилхолин	Кора больших полушарий, базальные ганглии, клетки Реншо, нейрогипофиз, вегетативные ганглии, мозговой слой надпочечников, синапсы в области каротид-ных клубочков, сетчатка, нервно-мышечные синапсы	Функции ноцицептивной системы, пробуждение, обучение, память, секреция гормонов, регуляция вегетативных функций, рефлекторная активация дыхательного центра моторика
Дофамин	Кора больших полушарий, базальные ганглии, лимбическая система, гипоталамус, средний мозг, симпатические ганглии, сетчатка	Контроль эмоций и двигательных функций
Норадреналин	Гипоталамус, мозжечок, ствол мозга, спинной мозг, периферические афферентные проекционные пути, симпатические окончания	Регуляция бодрствования и сна, эмоций, вегетативных функций
Серотонин	Мозжечок, ядра шва ствола мозга, спинной мозг, афферентные проекционные пути, сетчатка	Контроль эмоций, сна, восприятия боли, полового поведения, терморегуляция, нейроэндокринная регуляция
Медиатор	Локализация	Функции
Гистамин	Базальные ганглии, таламус, гипоталамус и исходящие из него афферентные проекционные пути, мозжечок, спинной мозг	Регуляция сна, восприятия боли, полового поведения
<i>L-аминокислоты</i>		

Глутаминовая кислота	Кора больших полушарий, базальные ганглии, лимбическая система, таламус, гипоталамус, мозжечок, ствол мозга, спинной мозг, сетчатка	Двигательные и сенсорные функции, обучение, память, узнавание
Глицин	Продолговатый мозг, спинной мозг, сетчатка	Торможение, регуляция эмоций и двигательных функций
Гамма-аминомасляная кислота	Кора больших полушарий, мозжечок, ствол мозга, спинной мозг, сетчатка	Торможение, регуляция эмоций, двигательных функций, условно-рефлекторная деятельность
Пурины		
Аденозинтрифосфат, аденозин	Узелка промежуточного мозга, спинной мозг, афферентные нейроны, симпатические нейроны	Функции ноцицептивной системы, контроль деятельности внутренних органов

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

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

► Томас Эллиот (студент Дж. Ленгли в Кембридже) установил, что гормон мозгового слоя надпочечников адреналин вызывает эффекты, аналогичные эффектам раздражения симпатических нервов. Т. Эллиот предсказал роль адреналиноподобного вещества как медиатора симпатической системы (1905).

► Уолтер Эрнест Диксон обратил внимание на сходство симптомов отравления алкалоидом мухомора мускарином и эффектов раздражения па-

расимпатического блуждающего нерва. Предположил, что блуждающий нерв выделяет мускариноподобное вещество (1907).

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

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

► Уолтер Кеннон установил роль адреналиноподобного вещества (симпатина) как симпатического медиатора, вызывающего тахикардию и артериальную гипертензию. Отметил различия в действии симпатина (суживает сосуды) и адреналина (суживает или расширяет сосуды в разных сосудистых регионах). Создал концепцию симпатoadреналовой системы (1921-1937).

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

- Александр Филиппович Самойлов установил, что в передаче потенциалов действия по нерву участвуют электрические процессы, но для работы нервно-мышечных синапсов необходимы химические процессы. Предположил химический механизм торможения в ЦНС (1924).
- Вильгельм Фельдберг, Джон Гэддам и Говард Чанг доказали медиаторную функцию ацетилхолина в различных парасимпатических нервах (1933-1936).
- Бернард Кац открыл механизм выделения ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах (1935-1940).
- Василий Васильевич Закусов стал автором синаптической теории действия лекарственных средств на ЦНС (1930-е гг.).
- Алексей Васильевич Кибяков установил, что в переключении нервных импульсов в вегетативных ганглиях участвуют химические процессы (1933).
- Александр Григорьевич Гинецинский исследовал механизмы функционирования нервно-мышечных синапсов и совместно с Леоном Абгаровичем Орбели обнаружил способность симпатических нервов уменьшать утомление скелетных мышц (1935).
- Ульф Эйлер открыл медиаторную роль норадреналина (1946).
- Сергей Викторович Аничков установил участие ацетилхолина в функционировании каротидных клубочков (1946).

Г. Дейл и О. Леви в 1936 г., Б. Кац и У. Эйлер в 1970 г. были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине за работы о механизмах синаптической передачи нервных импульсов, В.В. Закусов и С.В. Аничков в 1976 г. за эти исследования получили Ленинскую премию.

Прогресс в изучении синаптической передачи обеспечили эксперименты с использованием внутриклеточных микроэлектродов, микроионофоретической

аппликации химических веществ и чувствительные аналитические методы (гистохимический, иммуноцитохимический, ауторадиографический). С историей изучения синаптической передачи можно познакомиться в сборнике «Теория химической передачи нервного импульса (этапы развития)» (под. ред. М.Я. Михельсона. СПб., 1981).

В синапсах различают две контактирующие мембраны:

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

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

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

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

Синаптическая передача начинается с потенциала действия пресинаптической мембраны. Положительный заряд на аксоплазматической стороне пресинаптической мембраны способствует слипанию с ее активными зонами отрицательно заряженных синаптических везикул, содержащих

белок синап-тобревин¹. Входящий ток ионов кальция активирует взаимодействие белков пресинаптической мембраны (синтаксин-1, SNAP-25²) с синаптобревином. В пресинаптической мембране открывается канал (синаптопор) для экзоцитоза (выброса) квантов медиатора в синаптическую щель. Во время одного потенциала действия нейромедиатор выделяется из 300-2000 синаптических везикул. В экзоцитозе участвуют белки синаптостигмины. В синапсах за секунду передается около 200 потенциалов действия.

Циторецепторы медиаторов располагаются на ограниченном участке пост-синаптической мембраны (как в концевой пластинке скелетных мышц) или на всей мембране воспринимающей клетки (как в гладких мышцах). Циторецепторы регулируют проницаемость ионных каналов напрямую или посредством G-белков, изменяют активность мембраносвязанных ферментов (аденилатциклазы, фосфолипазы). Пресинаптические циторецепторы активируют или блокируют кальциевые каналы и влияют на выделение медиаторов.

¹ Другое название синаптобревина - VaAMP (vesicle associated membrane protein - мембранный белок, связанный с пузырьками).

² SNAP-25 - Synaptosome Associated Protein of 25 kDa - белок массой 25 кДа, связанный с синаптосомами.

После взаимодействия с рецепторами медиаторы удаляются из синаптической щели различными механизмами:

- нейрональным захватом - активным транспортом через пресинаптическую мембрану в синаптические везикулы для повторного участия в передаче нервных импульсов; нейрональный захват является основным механизмом сохранения норадреналина, дофамина, серотонина, ГАМК, глицина, глутаминовой кислоты;
- экстранейрональным захватом - депонированием в исполнительных органах;
- ферментативным расщеплением (таким путем полностью инактивируются ацетилхолин, медиаторы пептидной природы).

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

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

Различают два типа центробежных (эфферентных) нервов - двигательные и вегетативные.

- Двигательные (соматические) нервы состоят из холинергических аксонов, следующих непрерывно от мотонейронов передних рогов спинного мозга (в составе спинномозговых нервов) или ствола головного мозга (в составе черепно-мозговых нервов) к скелетным мышцам.
- Вегетативные нервы иннервируют внутренние органы. Различают симпатические и парасимпатические вегетативные нервы.

Симпатические нервы состоят из коротких преганглионарных и длинных постганглионарных волокон. Волокна образуют синаптический контакт в паравerteбральных вегетативных ганглиях (симпатический ствол). Центры пре-ганглионарных волокон находятся в боковых рогах грудного и поясничного отделов спинного мозга (сегменты от С₈ до L₃). Симпатические преганглионарные

волокна - холинергические, постганглионарные - адренергические. Исключение составляют симпатические нервы, иннервирующие потовые железы, - у них постганглионарные волокна холинергические.

Парасимпатические нервы состоят из длинных преганглионарных и коротких постганглионарных волокон. Ганглии локализованы около исполнительных органов или интрамурально.

Парасимпатические нервы -

черепно-мозговые (глазодвигательный, лицевой, языкоглоточный, блуждающий) и спинномозговые тазовые. Парасимпатические центры спинного мозга находятся в боковых рогах крестцовых сегментов S_2-S_4 . Парасимпатические преганглионарные и постганглионарные волокна - холинергические.

Эфферентные волокна, иннервирующие мозговой слой надпочечников, не прерываются в вегетативных ганглиях и, по сути, являются преганглионарными холинергическими волокнами. Хромаффинную ткань надпочечников рассматривают как аналог симпатических ганглиев, у которых редуцировались аксоны, а медиатор стал гормоном (70-90% составляет адреналин, 10-30% - норадреналин).

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

В периферической нервной системе адренергические волокна - только симпатические постганглионарные; холинергические волокна - двигательные, симпатические преганглионарные, парасимпатические преганглионарные и постганглионарные.

Глава 9 АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

Адренергические нейроны расположены в ЦНС (голубое пятно среднего мозга, мост, продолговатый мозг) и симпатических ганглиях. Периферические адренергические синапсы образованы варикозными утолщениями разветвлений постганглионарных симпатических волокон.

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

Синаптические везикулы в адренергических синапсах по данным электронной микроскопии имеют гранулярное строение и поэтому получили название «гранулы». В гранулах норадреналин депонирован в связи с АТФ и белком хромограннином. В составе гранул обнаружены также ферменты и модулирующие нейропептиды (энкефалины, нейропептид Y).

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

В хромаффинных клетках мозгового слоя надпочечников норадреналин выходит из гранул и в цитоплазме метилируется в гормон адреналин под действием N-метилтрансферазы (донатор метильных групп - S-аденозилметионин) (рис. 9.1). Образование адреналина повышают глюкокортикоиды, эстрогены и тироксин. Глюкокортикоиды поступают в мозговой слой по воротной системе надпочечников, активируют тирозингидроксилазу, дофамин- β -гидроксилазу и N-метилтрансферазу. У некоторых видов акул корковый и мозговой слои надпочечников представляют собой изолированные железы, поэтому у них адреналин не синтезируется, а единственным гормоном хромаффинных клеток является норадреналин.

После диссоциации комплекса норадреналин-адренорецептор медиатор инактивируется при участии ряда механизмов:

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

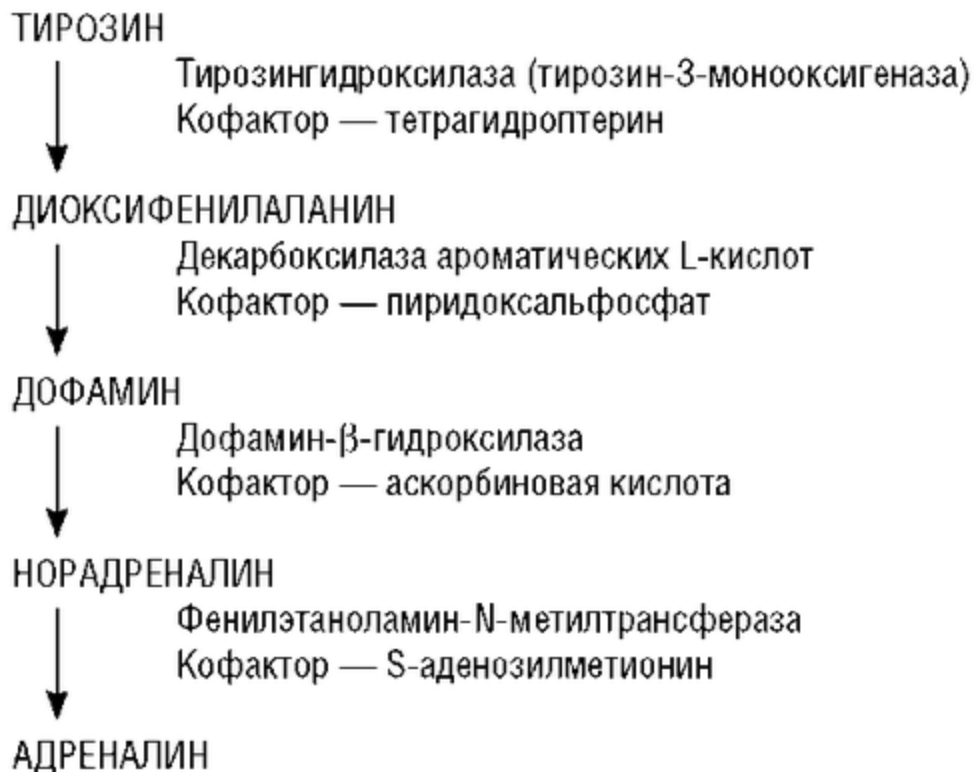


Рис. 9.1. Биосинтез норадреналина и адреналина

► экстранейронального захвата (захвата-2) нейроглией, фибробластами, кардиомиоцитами, клетками эндотелия и гладкими мышцами сосудов;

► инактивации ферментами.

Около 80% норадреналина подвергается нейрональному захвату и по 10% - экстранейрональному захвату и ферментативному расщеплению. Необходимость нейронального захвата продиктована дефицитом субстратов и большой потребностью в энергии для синтеза норадреналина из тирозина. Для сохранения адреналина основное значение имеет экстранейрональный захват.

Ферменты инактивации катехоламинов - МАО и катехол-О-метилтранс-фераза (КОМТ). МАО локализована на внешней мембране митохондрий и в гранулах, катализирует окислительное деаминарование катехоламинов с образованием биогенных альдегидов. Затем альдегиды окисляются НАД-зависимой альдегиддегидрогеназой в кислоты или восстанавливаются альдегидредуктазой в гликоли.

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

адренорецепторы

В 1948 г. английский фармаколог Раймонд Алквист выдвинул гипотезу о двух типах адренорецепторов. α-Адренорецепторы суживают сосуды, наиболее чувствительны к эпинефрину, меньше реагируют на норэпинефрин и очень слабо воспринимают действие изопrenalина

(изопропилнорадреналина). β -Адренорецепторы расширяют сосуды, обладают максимальной чувствительностью к изопrenalину, в 10-50 раз слабее реагируют на эpineфрин и норэpineфрин.

Адренорецепторы локализованы на постсинаптической, пресинаптической мембранах и в клетках, не получающих адренергической иннервации. Пост-синаптические адренорецепторы имеют индексы 1 или 2, пресинаптические и внесинаптические адренорецепторы обозначают индексом 2. Внесинаптические адренорецепторы активируются циркулирующими в крови норадреналином и адреналином. В жировой ткани идентифицированы β_3 -адренорецепторы.

В сосудах и внутренних органах расположены α - и β -адренорецепторы различных типов. Например, в сосудах легких обнаружено 30% α_1 -адренорецепторов и 70% β_2 -адренорецепторов. Адренорецепторы характеризуются сходной последовательностью аминокислот (у α_1 - и α_2 -адренорецепторов идентичны 30% аминокислот, у β_1 - и β_2 -адренорецепторов - 60%).

Адренорецепторы являются гликопротеинами, ассоциированы с G-белками, и имеют такое же строение, как и другие метаболитные рецепторы этого типа. Их белковая цепь состоит из семи гидрофобных доменов в виде трансмембранной спирали. N-конец белковой молекулы расположен внеклеточно, C-конец - внутри клетки. Аминогруппа катехоламинов соединяется ионной связью с карбоксилем аспарагиновой кислоты адренорецептора.

Сведения о механизмах функционирования, чувствительности к агонистам и антагонистам, физиологической роли адренорецепторов представлены в

табл. 9.1-9.3.

Таблица 9.1. Адренорецепторы и их эффекторные системы

Адренорецепторы	G-белки	Эффекторный механизм
α_1	$G_{q/11}$ $G_{q/11}$ $G_{q/11}, G_{i/o}$	▶ Активация фосфолипазы C ▶ Активация фосфолипазы D ▶ Активация фосфолипазы A_2
α_2	$G_{i/o}$ $G_{i/o}$ $G_{i/o}$	▶ Ингибирование аденилатциклазы ▶ Открытие калиевых каналов ▶ Закрытие кальциевых каналов
β_1	G_s	▶ Активация аденилатциклазы ▶ Открытие кальциевых каналов
β_2	G_s	▶ Активация аденилатциклазы
β_3	G_s	▶ Активация аденилатциклазы

Таблица 9.2. Адренорецепторы

Рецептор	Агонисты	Антагонисты	Локализация	Функции
α_1	Э > НЭ >> И Фенил-эфрин	Доксазозин	Гладкие мышцы сосудов и капсулы селезенки, сфинктеры, радиальная мышца радужки	Сокращение
			Гладкие мышцы пищеварительного тракта	Расслабление
			Сердце	Повышение сократимости, аритмия
Рецептор	Агонисты	Антагонисты	Локализация	Функции
α_2	Э > НЭ >> И Клонидин	Йохимбина гидрохлорид	Нервные окончания (α_{2A})	Уменьшение выделения норадреналина
			β -Клетки островков поджелудочной железы	Торможение секреции инсулина
			Тромбоциты	Агрегация
			Гладкие мышцы сосудов (α_{2B})	Сокращение
β_1	И > Э = НЭ	Атенолол, метопролол	Сердце	Повышение частоты сокращений, проводимости и сократимости
			Юкстагломерулярные эпителиоидные клетки почек	Секреция ренина
β_2	И > Э = НЭ Сальбутамол	Бутотксамин	Нервные окончания	Повышение выделения норадреналина
			Гладкие мышцы	Расслабление
			Скелетные мышцы	Гликогенолиз, вход K^+
			Печень	Гликогенолиз, глюконеогенез
β_3	И = НЭ > Э	–	Жировая ткань	Липолиз

Примечание: Э - эpineфрин; НЭ - норэpineфрин; И - изопреналин.

Таблица 9.3. Влияние вегетативной нервной системы на функции эффекторных органов

Эффекторный орган	Адренергическое влияние		Холинергическое влияние (м-холинорецепторы*), функции**
	тип рецеп- тора	функции**	
Глаз			
Радиальная мышца радужки	α_1	Расширение зрачков (мидриаз) ++	—
Круговая мышца радужки	—***	—	Сужение зрачков (миоз) +++
Цилиарная мышца	β_2	Расслабление (для ясного видения вдаль) +	Сокращение (для ясного видения вблизи) +++
Слезные железы	α	Повышение секреторной функции +	Повышение секреторной функции +++
Сердце			
Синусный узел	β_1	Учащение сердечных сокращений ++	Уменьшение частоты сердечных сокращений +++ Вагусная остановка сердца

Эффекторный орган	Адренергическое влияние		Холинергическое влияние (м-холинорецепторы*), функции**
	тип рецеп- тора	функции**	
Предсердия	β_1	Повышение сократимости и скорости проведения потенциалов действия ++	Уменьшение сократимости, укорочение потенциалов действия ++
Атриовентрикулярный узел	β_1	Повышение автоматизма и проводимости ++	Уменьшение проводимости, атриовентрикулярная блокада +++
Система Гиса–Пуркинье	β_1	Повышение автоматизма и проводимости ++	Действие слабое
Желудочки	β_1	Повышение сократимости, автоматизма и скорости проведения потенциалов действия +++	Незначительное уменьшение сократимости
Артериолы****			
Коронарные	α_1, α_2 β_2	Сужение + Расширение ++	Сужение +
Кожи и слизистых оболочек	α_1, α_2	Сужение +++	–
Скелетных мышц	β_2	Расширение +++	Расширение +
Головного мозга	α_1	Слабое сужение	–
Легких	β_2	Расширение +	–
Органов брюшной полости	α_1	Сужение +++	–
Почек	α_1	Сужение +++	–
Вены	α_1, α_2 β_2	Сужение ++ Расширение ++	–
Легкие			
Гладкие мышцы трахеи и бронхов	β_2	Расслабление +	Сокращение ++
Бронхиальные железы	β_2	Уменьшение секреторной функции +	Повышение секреторной функции +++
Слюнные железы	α_1 β	Секреция K^+ и воды + Секреция амилазы +	Секреция K^+ и воды +++
Желудок			
Перистальтика и тонус	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$	Уменьшение +	Повышение +++

Эффекторный орган	Адренергическое влияние		Холинергическое влияние (м-холинорецепторы*), функции**
	тип рецеп- тора	функции**	
Сфинктеры	α_1	Сокращение +	Расслабление +
Секреция желудочного сока	—	—	Повышение +++
Кишечник			
Перистальтика и тонус	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$	Уменьшение +	Повышение +++
Сфинктеры	α_1	Сокращение +	Расслабление +
Секреция кишечного сока	α_2	Уменьшение +	Повышение ++
Печень	β_2	Гликогенолиз, глюконео- генез +++	—
Желчный пузырь и желч- ные протоки	β_2	Расслабление +	Сокращение +
Поджелудочная железа			
Ацинусы	α	Уменьшение секреторной функции +	Повышение секреторной функции ++
β -Клетки островков	α_2 β_2	Уменьшение секреции инсулина +++ Повышение секреции инсулина +	—
Почки			
Секреция ренина	β_1	Повышение ++	—
Мочевой пузырь			
Мышца-детрузор	β_2	Расслабление +	Сокращение +++
Треугольник и сфинктер	α_1	Сокращение ++	Расслабление ++
Мочеточники			
Перистальтика и тонус	α_1	Повышение +	Повышение +
Матка	α_1, β_2	Во время беременности: сокращение (α_1) или рас- слабление (β_2) Вне беременности: рас- слабление (β_2)	Сокращение ++
Мужские половые органы	α_1	Эякуляция ++	Эрекция +++
Капсула селезенки	α_1	Сокращение +++	—

Эффекторный орган	Адренергическое влияние		Холинергическое влияние (
	тип рецептора	функции**	

Кожа			
Пиломоторные мышцы	α	Сокращение ++	-
Потовые железы	-	-	Повышение секреторной функции
Скелетные мышцы	β_2	Повышение сократимости, гликогенолиз, вход K^+	-
Жировая ткань	β_3	Липолиз +++	-

* В гладких мышцах и железах находятся различные типы м-холинорецепторов (преобладают м-холинорецепторы 3-го типа), в сердце локализованы m_2 -холинорецепторы. ** «+...+++» - степень влияния на соответствующие функции. *** «-» - рецепторы в органе отсутствуют.

**** Указаны преобладающие типы адренорецепторов, в артериолах органов брюшной полости и почек находятся также сосудорасширяющие D-рецепторы.

α -Адренорецепторы

При активации постсинаптических α_1 -адренорецепторов (типы А, В, D) повышается активность мембранных фосфолипаз. Под влиянием фосфолипазы С образуются вторичные мессенджеры ИФ₃ и ДАГ. ИФ₃ способствует высвобождению ионов кальция из саркоплазматического ретикулума. В гладких мышцах ионы кальция активируют кальмодулинзависимую киназу легких цепей миозина, что необходимо для образования актомиозина и сокращения. Только в желудке и кишечнике α_1 -адренорецепторы открывают кальцийзависимые калиевые каналы, вызывают гиперполяризацию сарколеммы и расслабление гладких мышц. Эффекты активации α_1 -адренорецепторов следующие:

- сокращение радиальной мышцы радужки с расширением зрачков (миодриаз, от греч. *amydros* - темный, неясный);
- сужение сосудов кожи, слизистых оболочек, органов пищеварения, почек и головного мозга;
- повышение АД;
- сокращение капсулы селезенки с выбросом депонированной крови в циркуляторное русло;
- сокращение сфинктеров пищеварительного тракта и мочевого пузыря;
- торможение перистальтики и уменьшение тонуса желудка и кишечника. α_2 -Адренорецепторы (типы А, В, С) локализованы на постсинаптической, пресинаптической мембранах и вне синапсов.

Пресинаптические α_2 -адренорецепторы ингибируют аденилатциклазу и тормозят синтез цАМФ, увеличивают проницаемость мембран для выхода ионов калия с развитием гиперполяризации, блокируют кальциевые каналы.

По принципу отрицательной обратной связи они ограничивают выделение нор-адреналина из адренергических окончаний при избыточной активации адренорецепторов.

Постсинаптические и внесинаптические α_2 -адренорецепторы суживают сосуды кожи и слизистых оболочек, ослабляют перистальтику желудка и кишечника. Кроме того, α_2 -адренорецепторы тормозят секрецию инсулина, повышают агрегацию тромбоцитов.

β -Адренорецепторы

β -Адренорецепторы всех подтипов активируют аденилатциклазу и вызывают превращение АТФ в цАМФ - активатор цАМФ-зависимых протеинкиназ. β_1 -Адренорецепторы сердца при участии G_s -белка фосфорилируют кальциевые каналы L-типа, что сопровождается входом в саркоплазму Ca^{2+} и мобилизацией этого иона из саркоплазматического ретикулума.

Для постсинаптических β_1 -адренорецепторов характерны следующие эффекты:

- повышение ЧСС, ускорение проведения потенциалов действия, усиление сокращений миокарда, рост его потребности в кислороде;
- стимуляция секреции ренина;
- торможение перистальтики кишечника.

Постсинаптические и внесинаптические β_2 -адренорецепторы расслабляют гладкие мышцы и вызывают гипергликемию. В гладких мышцах они при участии цАМФ уменьшают активность киназы легких цепей миозина, а также блокируют кальциевые каналы и активируют калиевые каналы сарколеммы. В печени и скелетных мышцах активируют фермент гликогенолиза фосфорилазу, в печени усиливают глюконеогенез и ингибируют гликогенсинтазу. Типичные эффекты β_2 -адренорецепторов следующие:

- расширение сосудов сердца, легких и скелетных мышц;
- уменьшение АД;
- расширение бронхов и ослабление секреторной функции бронхиальных желез;
- торможение перистальтики желудка и кишечника;
- расслабление желчного пузыря, мочевого пузыря, матки;
- усиление цАМФ-зависимого гликогенолиза и глюконеогенеза, уменьшение синтеза гликогена в печени;
- активация гликогенолиза в скелетных мышцах;
- повышение секреции инсулина.

Пресинаптические β_2 -адренорецепторы осуществляют обратную связь - стимулируют выделение норадреналина при недостаточной активации адренорецепторов.

β_3 -Адренорецепторы усиливают цАМФ-зависимый липолиз в жировых депо с повышением в плазме содержания свободных жирных кислот. Полиморфизм гена β_3 -адренорецептора создает предрасположенность к развитию ожирения и сахарного диабета 2-го типа.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

В табл. 9.4 перечислены основные лекарственные средства, влияющие на адренергические синапсы.

Таблица 9.4. Лекарственные средства, влияющие на адренергические синапсы

Группа лекарственных средств	Селективное действие	Лекарственные средства
<i>Адреномиметики</i>		
Адреномиметики прямого действия	α, β -Адреномиметики	Эпинефрин
	α -Адреномиметики	Норэпинефрин, ксилометазолин, нафазолин
	α_1 -Адреномиметики	Фенилэфрин
	β -Адреномиметики	Добутамин

	β_2 -Адреномиметики	Сальбутамол, фенотерол, формотерол, салметерол
Адреномиметики непрямого действия	-	Эфедрин
Адреноблокаторы		
Блокаторы адренорецепторов	α, β -Адреноблокаторы	Карведилол, урапидил
	α -Адреноблокаторы	Ницерголин, пророксан
	α_1 -Адреноблокаторы	Доксазозин, алфузозин, тамсулозин
	β -Адреноблокаторы	Пропранолол, тимолол
	β_1 -Адреноблокаторы	Атенолол, метопролол, бетаксолол, бисопролол
Симпатолитики	-	Резерпин

Глава 10 АДРЕНОМИМЕТИКИ

Фармакологическое действие адреномиметиков во многом аналогично эффектам активации симпатической нервной системы. Некоторые адреномиметики влияют на ЦНС.

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

По механизму синаптического действия выделяют две группы адреномиметиков.

- Адреномиметики прямого действия активируют α - и β -адренорецепторы как их агонисты.
- Адреномиметики непрямого действия активируют адренорецепторы опосредованно: повышают выделение норадреналина из пресинаптических окончаний, тормозят его нейрональный захват, ингибируют MAO.

α, β -АДРЕНОМИМЕТИКИ

Эпинефрин

Эпинефрин (адреналин*) в малых дозах (1-10 мкг) активирует преимущественно β_2 -адренорецепторы, в больших дозах активирует α - и β -адренорецепторы.

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

Местное действие. Местные эффекты эпинефрина обусловлены активацией постсинаптических α_1 - и α_2 -адренорецепторов. Эпинефрин при местном применении:

- вызывает спазм сосудов кожи и слизистых оболочек;
- расширяет зрачки (мидриаз) в результате сокращения радиальной мышцы радужки;
- уменьшает внутриглазное давление.

Эпинефрин добавляют к растворам местных анестетиков для пролонгирования их местного действия и уменьшения резорбтивных эффектов. Выпускают комбинированные препараты эпинефрина с местными анестетиками ар-тикаином, бупивакаином и мепивакаином. Раствором эпинефрина смачивают тампоны для остановки кровотечения.

Действие на центральную нервную систему. Эпинефрин мало влияет на функции головного мозга, так как его молекула полярна и плохо проникает через ГЭБ. Исключения составляют продолговатый мозг и гипоталамус. Эпи-нефрин тонизирует дыхательный центр, активирует центр теплопродукции. В больших дозах вызывает головную боль, страх, беспокойство, тремор, рвоту.

Действие на сердце. Эпинефрин, активируя β_1 -адренорецепторы сердца, оказывает кардиостимулирующий эффект. При перфузии эпинефрином изолированного сердца возникает тахикардия, ускоряется проведение потенциалов действия, усиливаются сокращения. Систола становится более энергичной и короткой.

В целом организме на сердце влияют различные регуляторные системы, а не только адренергическая. Эпинефрин вызывает те же эффекты, но тахикардия выражена меньше. Причина этого - ослабление барорефлексом прямого активирующего влияния эпинефрина на синусный узел. Под влиянием эпинефрина создается мощная пульсовая волна, суживаются аорта и каротидный синус. Это сопровождается раздражением барорецепторов артерий - окончаний афферентных волокон блуждающего нерва. Повышается тонус центра блуждающего нерва в продолговатом мозге и усиливается его тормозящее влияние на сердце (барорефлекс).

Эпинефрин уменьшает коэффициент полезного действия сердца - отношение минутного объема крови к потреблению кислорода, так как преимущественно увеличивает кислородный запрос сердца. Эпинефрин при участии β_3 -адренорецепторов активирует липолиз в жировой ткани. Жирные кислоты окисляются в миокарде с большой затратой кислорода. Кроме того, жирные кислоты, так же как и сам эпинефрин, разобщают окисление и фосфорилирование в митохондриях. Энергия выделяется в виде тепла, без сопутствующего синтеза АТФ. При применении эпинефрина быстро истощаются функциональный и метаболический резервы сердца, повышается риск развития стенокардии и инфаркта миокарда.

Эпинефрин повышает автоматизм волокон Пуркинье и сократительного миокарда желудочков и облегчает образование эктопических очагов возбуждения. Это проявляется политопными желудочковыми экстрасистолами и даже фибрилляцией желудочков. Аритмогенное действие эпинефрина особенно выражено при ишемии миокарда, артериальной гипертензии, тиреотоксикозе, гликозидной интоксикации, наркозе галотаном (это наркотическое средство сенситизирует β -адренорецепторы сердца).

Эпинефрин, суживая артерии и вены, повышает преднагрузку (заполнение сердца венозной кровью) и постнагрузку (работу сердца по преодолению периферического сопротивления артерий).

Действие на артериальное давление. При быстром внутривенном введении эпинефрин изменяет АД в четыре фазы.

- I фаза - быстрый подъем АД: увеличивается ЧСС и суживаются богатые α -адренорецепторами сосуды кожи, слизистых оболочек и внутренних органов.
- II фаза - замедление роста АД: развивается парасимпатический барорефлекс, тахикардия становится менее выраженной.
- III фаза - пик подъема АД (до 400 мм рт.ст.): продолжается спазм сосудов и при участии β_1 -адренорецепторов секретируется ренин юкстагломерулярными эпителиоидными клетками почек.
- IV фаза - уменьшение АД ниже нормального: расширяются сосуды скелетных мышц, имеющие β_2 -адренорецепторы.

β_2 -Адреномиметический эффект в четвертой фазе выступает на первый план, поскольку эпинефрин подвергается экстранейрональному захвату, инактивируется под влиянием МАО и КОМТ. Его концентрация быстро уменьшается. В малой концентрации эпинефрин активирует наиболее чувствительные к нему β_2 -адренорецепторы.

При медленном внутривенном или подкожном введении эпинефрин повышает систолическое и умеренно уменьшает диастолическое АД, вдвое увеличивает кровоток в скелетных мышцах. Эпинефрин суживает сосуды головного мозга, органов брюшной полости и почек, в которых преобладают α -адренорецепторы. При его введении в терапевтических дозах мозговой кровоток мало изменяется, кровоснабжение почек уменьшается на 40% без значительного ограничения скорости клубочковой фильтрации. Напротив, эпинефрин расширяет коронарные сосуды и сосуды скелетных мышц, в которых преобладают β_2 -адренорецепторы. Улучшение коронарного кровотока обусловлено также ростом давления крови в аорте и реакцией на высокий кислородный запрос миокарда. Под влиянием эпинефрина кровоток перераспределяется в пользу малого круга кровообращения, улучшается кровоснабжение легких. В токсических дозах эпинефрин может вызывать отек легких.

Эпинефрин вызывает сокращение прекапиллярных сфинктеров, поэтому нарушает кровоток в капиллярах внутренних органов. Биоэнергетика клеток переключается на анаэробное окисление, усугубляются гипоксия и метаболический ацидоз. При стрессе гормон адреналин поддерживает жидкое состояние крови, так как комплекс гепарин-антигепарин III-адреналин усиливает фибринолиз.

Действие на гладкую мускулатуру внутренних органов. Эпинефрин, активируя β_2 -адренорецепторы, расширяет бронхи, расслабляет мочевой пузырь и матку; как агонист адренорецепторов всех типов тормозит перистальтику желудка и кишечника, уменьшает тонус их гладких мышц; в результате активации α_1 -адренорецепторов вызывает спазм сфинктеров пищеварительного тракта, мочевого пузыря, мочеточников и сокращение капсулы селезенки.

Эпинефрин не только расширяет бронхи, но и устраняет отек их слизистой оболочки, препятствует цАМФ-зависимому выделению медиаторов аллергии и воспаления из тучных клеток, нейтрофилов, базофилов, лимфоцитов и альвеолярных макрофагов.

Метаболическое действие. Эпинефрин за счет активации β_2 -адренорецепторов усиливает гликогенолиз и глюконеогенез в печени, гликогенолиз в ске-

летных мышцах, при участии α_2 -адренорецепторов подавляет секрецию инсулина. Эти эффекты проявляются гипергликемией и изредка глюкозурией. Под влиянием эпинефрина может развиваться инсулинорезистентность.

Активация эпинефрином β_3 -адренорецепторов жировой ткани усиливает липолиз с ростом концентрации свободных жирных кислот в плазме.

Показания к применению эпинефрина. Эпинефрин вливают внутривенно для купирования неотложных состояний, таких как:

- асистолия при атриовентрикулярной блокаде III степени, приступ Морганьи-Адамса-Стокса¹ (вводят 0,3-1,0 мл 0,1% раствора эпинефрина в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида);
- аллергические реакции немедленного типа - крапивница, ангионевротический отек, анафилактический шок.

Эпинефрин неустойчив в щелочном растворе, разлагается на воздухе и на свету. Розовая окраска раствора эпинефрина обусловлена присутствием окисленного продукта - адренохрома, коричневый цвет раствору придают полимеры эпинефрина.

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

α -АДРЕНОМИМЕТИКИ

Лекарственные средства этой группы преимущественно (норэпинефрин) или селективно (нафазолин, ксилометазолин, фенилэфрин) активируют α -адренорецепторы. α -Адреномиметики применяют как сосудосуживающие средства при артериальной гипотензии и отеке слизистых оболочек.

Норэпинефрин

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

Препарат норадреналина **норэпинефрин** активирует α_1 -, α_2 - и β_1 -адрено-рецепторы. Усиливает парасимпатический барорефлекс и вызывает брадикардию. Увеличивает АД в 5-10 раз сильнее, чем эпинефрин, так как при инфузии норэпинефрина отсутствует заключительная гипотензивная фаза.

Ухудшает кровоток в головном мозге, легких, органах пищеварения, почках, скелетных мышцах, коже, усиливает гипоксию тканей. У больных вазоспастической стенокардией норэпинефрин вызывает тяжелый коронарospазм и создает опасность инфаркта миокарда. Может вызывать аритмию.

Основное применение норэпинефрина - купирование сосудистого коллапса при травмах, хирургических вмешательствах, интоксикациях. Вводят

¹ Приступ Морганьи-Адамса-Стокса возникает на фоне брадикардии, проявляется внезапной потерей сознания с судорогами, цианозом, дыхательными расстройствами; у больных не определяется АД, не прослушиваются тоны сердца.

внутривенно капельно 2-4 мл 0,2% раствора норэпинефрина в 1 л 5% раствора глюкозы* под контролем АД. Во избежание тромбофлебита вену после окончания инфузии промывают раствором глюкозы¹. При подкожном введении нор-эпинефрин вызывает сильный спазм сосудов, ишемию и некроз мягких тканей. Для устранения этих побочных эффектов используют α -адреноблокаторы.

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

Нафазолин, ксилометазолин, оксиметазолин

Нафазолин, ксилометазолин и оксиметазолин - α_1 , α_2 -адреномиметики, производные имидазолина. Оказывают местное сосудосуживающее действие и используются в качестве топических деконгестантов (от лат. *de* - приставка, означающая прекращение, устранение, *congestio* - застой). Деконгестанты уменьшают отек и гиперемию слизистых оболочек, слезотечение, заложенность носа. Их назначают в форме глазных капель при конъюнктивите, в форме назальных капель, спрея и геля при рините, остром среднем отите, гайморите, ринологическом обследовании, для профилактики баротита и синусита при воздушных перелетах, после операций на полости носа. Нафазолин оказывает короткое, в течение 4-6 ч, действие. Ксилометазолин суживает сосуды на протяжении 8-10 ч, его комбинируют с декспантенолом (производное пантотеновой кислоты, стимулятор регенерации с противовоспалительным эффектом). Оксиметазолин медленно удаляется из слизистых оболочек и суживает сосуды в течение 10-12 ч.

Деконгестанты могут уменьшать мукоцилиарный клиренс, раздражать слизистые оболочки, тормозить секрецию слизи бокаловидными клетками и железами. Эти эффекты частично обусловлены действием консерванта бен-залкония хлорида. При длительном применении деконгестанты вызывают привыкание, истончение слизистой оболочки носа, повреждают эпителий, базальную мембрану и железы. Наиболее токсичен нафазолин. Деконгестанты не рекомендуют применять более 7 дней подряд.

Деконгестанты могут повышать АД и внутриглазное давление, вызывать головную боль и тахикардию. Резорбтивное токсическое действие особенно выражено у детей вследствие небольшой поверхности слизистой оболочки носа и малой площади распределения деконгестантов. Деконгестанты противопоказаны при артериальной гипертензии, тахикардии, атеросклерозе.

Фенилэфрин

Селективный α_1 -адреномиметик **фенилэфрин** отличается от эпинефрина отсутствием гидроксила в 4-м положении ароматического кольца, устойчив к инаktivации под влиянием КОМТ. Его действие более продолжительное, но менее выраженное.

При местном действии фенилэфрин расширяет зрачки, суживает артериолы и уменьшает отек конъюнктивы, слизистых оболочек верхних дыхательных путей и околоносовых пазух. Его добавляют к растворам местных анестетиков,

применяют для осмотра глазного дна и как деконгестант при конъюнктивите (глазные капли), рините и гайморите (назальные капли и спрей).

Резорбтивное действие фенилэфрина проявляется рефлекторной бради-кардией, умеренным, но длительным повышением АД.

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

Противопоказания к применению фенилэфрина: артериальная гипертензия, хронические заболевания сердца, атеросклероз, склонность к спазмам сосудов, тиреотоксикоз.

β-АДРЕНОМИМЕТИКИ

Агонисты α-адренорецепторов находят применение в кардиологии и пульмонологии.

β-адреномиметики, применяемые в кардиологии

Добутамин - структурный аналог дофамина. Усиливает сердечные сокращения без выраженной тахикардии, умеренно повышает потребность миокарда в кислороде, уменьшает общее периферическое и легочное сосудистое сопротивление, улучшает коронарный и почечный кровоток, увеличивает экскрецию с мочой ионов натрия и воды.

Добутамин вводят внутривенно капельно при острой сердечной недостаточности (инфаркт миокарда, кардиогенный шок, операции на сердце, травмы, кровопотеря, сепсис) и декомпенсации у больных ХСН.

Период полужизни добутина составляет всего 2-3 мин вследствие быстрой инактивации под влиянием МАО. В течение 2-3 дней к добутамину развивается привыкание.

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

β₂-адреномиметики, применяемые в пульмонологии

Для расширения бронхов ингаляционно вводят селективные β₂-адрено миметики. Их классифицируют по длительности бронхолитического эффекта

(табл. 10.1).

Скорость наступления и продолжительность бронхолитического эффекта β₂-адреномиметиков зависят от их физико-химических свойств. Гидрофильные β₂-адреномиметики **сальбутамол** и **фенотерол** оказывают быстрый и короткий эффект. **Салметерол** отличается высокой липофильностью, превосходящей в 10 000 раз липофильность сальбутамола, оказывает замедленное и длительное действие. **Формотерол** занимает промежуточное положение.

Таблица 10.1. Селективные β₂-адреномиметики

β-Адреномиметик	Соотношение активации β ₂ -и β ₁ -адрено-рецепторов	Лекарственные формы для ингаляционного применения	Ингаляционное введение	
			начало действия, мин	максимальное действие, мин
Средства короткого действия				
Сальбутамол	1375	Аэрозоль, порошок	1-3	30 мин

Фенотерол	120	Аэрозоль, порошок	1-3	45 м
<i>Средства длительного действия</i>				
Салметерол	85 000	Аэрозоль	15-30	2-4 ч
Формотерол	400	Аэрозоль, порошок	2-3	2 ч
Вилантерол	75 000	Порошок	10	3 ч
Индакатерол	80 000	Порошок	5	2 ч
Олодатерол	80 000	Раствор	5	2 ч

При ингаляционном введении гидрофильные сальбутамол и фенотерол остаются в бронхиальной слизи и быстро взаимодействуют с активным центром β_2 -адренорецептора на наружной поверхности мембраны гладких мышц бронхов, но вскоре они перестают фиксироваться в мембране и удаляются в водную среду.

Липофильный салметерол полностью растворяется в липидном бислое мембраны гладких мышц бронхов. Его молекулы постепенно поступают из толщи мембраны на поверхность для активации β_2 -адренорецепторов, что сопровождается замедленным наступлением бронхолитического эффекта. В мембране формируется депо салмете-рола. Кроме того, высоколипофильная боковая цепь салметерола (салигенин) устанавливает связь с β_2 -адренорецептором вне активного центра. Формотерол быстрее салметерола транспортируется из липидного бислоя мембран для связывания с β_2 -адренорецепторами, поэтому его эффект наступает быстрее.

Самое длительное, в течение 24 ч, действие оказывают ингаляционные адrenomиметики с высокой селективностью к β_2 -адренорецепторам **вилантерол, индакатерол и олодатерол**. В молекуле индакатерола присутствуют гидрофильный (быстро активирует β_2 -адренорецепторы) и липофильный (образует депо в мембране) фрагменты. Индакатерол быстро проникает в мембрану гладких мышц бронхов, где облегчает взаимодействие β_2 -адренорецептора с G_s -белком. Олодатерол отличается умеренной липофильностью. Его длительное действие обусловлено прочным связыванием с β_2 -адренорецептором.

При ингаляционном введении β_2 -адреномиметики расширяют средние и мелкие бронхи, повышают дренажную функцию мерцательного эпителия и образование сурфактанта в альвеолах легких. Нормализуют проницаемость микрососудов легких с уменьшением экссудации плазмы и выхода нейтро-филов, базофилов, эозинофилов и лимфоцитов в просвет бронхов. Тормозят выделение медиаторов аллергии и воспаления из тучных клеток, лейкоцитов и альвеолярных макрофагов. Увеличивают силу и выносливость дыхательной мускулатуры, препятствуют утомлению диафрагмы. β_2 -Адреномиметики дли-

тельного действия уменьшают гиперреактивность бронхов, препятствуют их ремоделированию¹ и адгезии микроорганизмов к бронхиальному эпителию.

Препараты β_2 -адреномиметиков в форме аэрозолей, растворов и порошков применяют ингаляционно. Короткодействующие β_2 -адреномиметики саль-бутамол и фенотерол служат средствами выбора для ситуационного контроля бронхоспазма при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких. Их также назначают для предупреждения предсказуемых приступов бронхиальной астмы, вызванных провоцирующими факторами (физическим усилием, вдыханием холодного воздуха и аллергенов). Эти средства не рекомендованы для регулярного применения, так как ухудшают контроль течения заболевания, не ослабляют гиперреактивность бронхов, могут вызывать частые и тяжелые обострения.

Формотерол и салметерол применяют с целью длительной превентивной терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Вилантерол, индакатерол и олодатерол назначают только для превентивной терапии хронической обструктивной болезни легких.

Побочные эффекты β_2 -адреномиметиков: раздражение дыхательных путей, головокружение, инсомния, умеренная тахикардия, аритмия. В плазме β_2 -адреномиметики увеличивают содержание свободных жирных кислот, инсулина, пирувата, лактата, уменьшают количество ионов калия. Влияние β_2 -адреномиметиков на сердце обусловлено активацией минорных внесинаптических β_2 -адренорецепторов и пресинаптических β_2 -адренорецепторов, повышающих выделение норадреналина. Причина гипокалиемии - активация ассоциированной с β_2 -адренорецепторами Na^+, K^+ -зависимой АТФазы скелетных мышц.

β_2 -Адреномиметики противопоказаны при тиреотоксикозе, артериальной гипертензии, атеросклерозе, ИБС, аритмии, сердечной недостаточности, сахарном диабете, беременности, детям.

Допамин

Допамин является аналогом дофамина - медиатора центральной и периферической нервной системы. Идентифицированы различные типы рецепторов дофамина. D_1 -рецепторы активируют аденилатциклазу и повышают синтез внутриклеточного цАМФ. D_2 -рецепторы ингибируют аденилатциклазу, тормозят продукцию цАМФ, увеличивают калиевую проводимость и уменьшают кальциевую проводимость мембран.

Лекарственное средство допамин получают синтетически. Его полярная молекула плохо проникает через ГЭБ, только у детей допамин создает терапевтическую концентрацию в ЦНС.

Фармакологическое действие дофамина зависит от дозы. В минимальных дозах $[0,5-2,0 \text{ мкг}/(\text{кг} \cdot \text{мин})]$ он активирует D_1 -рецепторы и расширяет мозговые, коронарные, мезентериальные, почечные сосуды, увеличивает диурез.

¹ Ремоделирование бронхов - гипертрофия и гиперплазия гладких мышц, формирование новых сосудов, десквамация эпителия, гиперплазия бокаловидных клеток, накопление коллагена в зонах под базальной мембраной.

В дозах $2-3 \text{ мкг}/(\text{кг} \cdot \text{мин})$ активирует β_1 -адренорецепторы сердца с усилением сердечных сокращений и ростом сердечного выброса.

В дозах $7-10 \text{ мкг}/(\text{кг} \cdot \text{мин})$ активирует пресинаптические β_2 -адренорецепторы и увеличивает выделение норадреналина из адренергических окончаний. Такое действие сопровождается тахикардией и даже аритмией.

В еще более высоких дозах $[15 \text{ мкг}/(\text{кг} \cdot \text{мин})]$ допамин, активируя α_1 -адренорецепторы, суживает сосуды, повышает АД, ухудшает почечный кровоток, уменьшает диурез. При введении дофамина в высоких дозах рациональна комбинация с лекарственными средствами, улучшающими кровоснабжение почек, например с нитропруссидом натрия дигидратом. Допамин тормозит синтез альдостерона.

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

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

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

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

АДРЕНОМИМЕТИКИ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Эфедрин

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

В механизме действия эфедрина сочетаются не прямые и прямые адреноми-метические эффекты. Этот адреномиметик:

- ▶ вытесняет норадреналин из гранул адренергических окончаний по конкурентному принципу (без экзоцитоза других компонентов гранул);
- ▶ ингибирует МАО;
- ▶ тормозит нейрональный захват норадреналина;
- ▶ прямо активирует адренорецепторы (преимущественно β -адренорецеп-торы).

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

Эфедрин оказывает местное и резорбтивное действие. При местном действии он расширяет зрачки, уменьшает внутриглазное давление, вызывает спазм сосудов кожи и слизистых оболочек.

Эфедрин обладает свойствами психомоторного стимулятора: повышает физическую и умственную работоспособность, придает бодрость, желание трудиться, временно уменьшает потребность во сне, улучшает настроение, оживляет моторику, тонизирует дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга. При систематическом приеме эфедрина возможно развитие психической зависимости. Стимуляция психомоторной сферы обусловлена не прямым адрено- и дофаминомиметическим действием эфедрина на синапсы лимбической системы, стриатума и среднего мозга.

Эфедрин стимулирует сердечную деятельность и повышает АД. Это действие слабее, но в 7-10 раз продолжительнее аналогичных эффектов эпинеф-рина. В механизме гипертензивного действия эфедрина основное значение имеет тонизирование сосудодвигательного центра. Он также повышает выделение норадреналина в периферических адренергических синапсах. Эфедрин суживает сосуды кожи, слизистых оболочек и органов брюшной полости, но улучшает кровоток в сердце и скелетных мышцах. Умеренно расширяет бронхи, расслабляет кишечник, матку, вызывает гипергликемию.

Эфедрин вливают внутривенно в виде болюса или капельно для купирования сосудистого коллапса при инфекционных заболеваниях, травмах, крово-потере; вводят подкожно или внутримышечно за 10-30 мин до спинномозговой анестезии с целью профилактики артериальной гипотензии; принимают внутрь в комбинации с противокашлевыми и отхаркивающими средствами.

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

Глава 11 α -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Неселективные α -адреноблокаторы блокируют α_1 - и α_2 -адренорецепторы. Они полностью устраняют гипертензивное влияние α_1 -адреномиметика фе-нилэфраина, ослабляют эффекты норэпинефрина,

обусловленные активацией α -адренорецепторов, при этом сохраняются β_1 -адреномиметические эффекты. На фоне α -адреноблокаторов эпинефрин уменьшает АД, так как сосудосуживающие α -адренорецепторы блокированы, а сосудорасширяющие β_2 -адренорецепторы остаются доступными для активации.

α -Адреноблокаторы оказывают гипотензивное действие в результате угнетения сосудодвигательного центра, расширения артерий и емкостных вен. АД уменьшается по ортостатическому (постуральному) типу. После перехода в вертикальное положение систолическое АД становится меньше на 20 мм рт.ст., диастолическое АД - на 10 мм рт.ст.¹, возможны головокружение и «потемнение в глазах». При резком подъеме развивается ортостатический коллапс с потерей сознания.

Ортостатическое снижение АД обусловлено перераспределением объема крови от сосудов грудной клетки к более растяжимому венозному руслу ниже диафрагмы. В результате уменьшаются венозный возврат крови к сердцу и сердечный выброс, нарушается кровоснабжение головного мозга. Для профилактики ортостатического коллапса после введения α -адреноблокаторов необходимо лежать в течение 1-2 ч.

α -Адреноблокаторы расслабляют прекапиллярные сфинктеры. Это улучшает внутриорганное кровообращение, ликвидирует гипоксию тканей, усиливает аэробные процессы биоэнергетики и синтез АТФ.

Неселективные α -адреноблокаторы блокируют пресинаптические α_2 -адренорецепторы, что сопровождается выделением норадреналина из синаптических гранул и нарушением его нейронального захвата. Норадреналин, активируя β -адренорецепторы, вызывает тахикардию, повышает сократимость миокарда, его потребность в кислороде, стимулирует секрецию ренина. В итоге гипотензивный эффект α -адреноблокаторов ослабляется. Неселективными α_1 -, α_2 -адреноблокаторами являются **ницерголин** и **пророксан**.

Ничерголин - синтетический аналог алкалоидов спорыньи², содержит остатки лизергиновой и никотиновой кислот. Оказывает не только

¹ В норме при переходе из горизонтального в вертикальное положение систолическое АД не изменяется, диастолическое АД слегка повышается.

² Спорынья, или маточные рожки (*Secale cornutum*), - покоящаяся форма (склероций) гриба, паразитирующего на ржи. Содержит эрголиновые (от франц. ergot - «петушиная шпора») водорастворимые и нерастворимые алкалоиды - производные тетрациклического соединения d-лизергиновой кислоты (6-метилэрголина). Водорастворимый алкалоид - эргометрин, водонерастворимые алкалоиды - эрготамин, эргокриптин, эргокрисин, эргокорнин.

α -адреноблокирующее, но и миотропное спазмолитическое действие. Расширяет сосуды головного мозга, улучшает мозговой кровоток, пластические процессы в нейронах, обмен дофамина, норадреналина, ацетилхолина, увеличивает потребление мозгом кислорода и глюкозы, тормозит агрегацию тромбоцитов. Улучшает память и внимание. Ничерголин принимают внутрь, вводят внутримышечно и внутривенно при умеренных когнитивных нарушениях сосудистой этиологии у пожилых людей, в том числе при деменции.

Пророксан - производное пирролидина, блокирует центральные α -адренорецепторы и препятствует вовлечению ядер гипоталамуса и симпатических центров в реакции стресса, ослабляет психическое напряжение и тревогу подобно дневным анксиолитикам, тормозит секрецию гормонов гипофиза и глюкокортикоидов. Пророксан принимают внутрь при вегетативной дисфункции симпатoadrenalового типа и аллергическом дерматите.

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

СЕЛЕКТИВНЫЕ α -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Недостатки неселективных α -адреноблокаторов, связанные с их влиянием на пресинаптические α_2 -адренорецепторы, побудили к созданию селективных блокаторов постсинаптических α_1 -

адренорецепторов. Лекарственные средства этой фармакологической группы - **алфузозин, доксазозин, силодозин, тамсулозин, теразозин** - применяют для облегчения мочеиспускания при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Они селективно блокируют α_{1A} -адренорецепторы шейки мочевого пузыря, мочеиспускательного канала и гипертрофированной предстательной железы, улучшают динамику мочеиспускания, кровоснабжение и биоэнергетику детрузора мочевого пузыря, ослабляют раздражение мочевыводящих путей.

Доксазозин и теразозин уменьшают АД без рефлекторной тахикардии, снижают концентрацию атерогенных фракций липопротеинов в плазме, увеличивают количество липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и тканевого активатора плазминогена, подавляют синтез коллагена в сосудистой стенке и агрегацию тромбоцитов. Способствуют регрессу гипертрофии левого желудочка. Гипотензивное действие доксазозина сохраняется 24 ч, теразозина - 18 ч.

Алфузозин, силодозин и тамсулозин мало влияют на сердечно-сосудистую систему. Они блокируют α_{1A} -адренорецепторы мочевыводящих путей и не влияют на α_{1B} -адренорецепторы гладких мышц сосудов.

Фармакокинетические параметры α -адреноблокаторов представлены в табл. 11.1.

Алфузозин, силодозин, тамсулозин и во вторую очередь доксазозин и те-разозин применяют при доброкачественной гиперплазии предстательной железы со слабо или умеренно выраженной симптоматикой и для реабилитации больных в послеоперационном периоде. Дополнительные показания к применению α_1 -адреноблокаторов: расстройства мочеиспускания при хроническом

Таблица 11.1. Фармакокинетика α -адреноблокаторов

α -Адрено-блокаторы	Биодоступность при приеме внутрь, %	Связь с белками плазмы, %	Период полуэлиминации, ч	Пути элиминации
Алфузозин	60-65	90	8-9	Метаболизм в печени (75-91%), экскреция желчью
Доксазозин	60-70	98	19-22	Метаболизм в печени (65%), экскреция с мочой (35%)
Силодозин	32	97	11	Метаболизм в печени (окисление изофермента с образованием активного метаболита карбонильного соединения (33%) и желчью (55%))
Тамсулозин	90-98	94-99	10-12	Метаболизм в печени, экскреция с мочой (40%)
Теразозин	90-95	90-94	12	Метаболизм в печени, экскреция с мочой (40%) и желчью (60%)

простатите, мочекаменная болезнь с конкрементами в нижней трети мочеточника, обструктивные нарушения мочеиспускания у женщин.

Доксазозин и теразозин применяют как средства второго ряда при артериальной гипертензии. Их назначение предпочтительно у злостных курильщиков и при таких сопутствующих заболеваниях, как доброкачественная гиперплазия предстательной железы, эректильная дисфункция, сахарный диабет, атерогенная дислипидемия, облитерирующий эндартериит нижних конечностей, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких.

α -Адреноблокаторы противопоказаны при гипотензивных состояниях (систолическом АД менее 80 мм рт.ст.), склонности к ортостатическим реакциям, выраженном атеросклерозе коронарных и мозговых сосудов, тахикардии, аортальном стенозе, открытом артериальном протоке, пороках сердца со

сниженным кровенаполнением левого желудочка, беременности, грудном вскармливании, детям до 12 лет. Доксазозин не назначают при заболеваниях печени.

Глава 12 β -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ. α , β -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

β -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

β -Адреноблокаторы как конкурентные антагонисты норадреналина и адреналина препятствуют активации β -адренорецепторов. Терапевтические эффекты β -адреноблокаторов обусловлены преимущественно блокадой β_1 -адренорецепторов.

Первые β -адреноблокаторы обладали свойствами частичных агонистов β -адренорецепторов и оказывали значительные побочные эффекты. Первое лекарственное средство этой группы, не утратившее значение до настоящего времени, - **пропранолол**. Его создал в начале 1960-х годов шотландский фармаколог Джеймс Уайт Блэк. После публикации в журнале Lancet в 1964 г. пропранолол начали применять в кардиологии. За открытие β -адреноблокаторов (а также блокатора H_2 -рецепторов циметидина) Дж. Блэк в 1988 г. был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине. Один из первых кардио-селективных β_1 -адреноблокаторов - метопролол - используют с 1975 г.

К неселективным блокаторам всех типов β -адренорецепторов (β_1 , β_2 , β_3), помимо пропранолола, относится офтальмологическое средство тимолол.

Эффекты и применение β -адреноблокаторов

Антиангинальное действие. Антиангинальное действие β -адреноблокаторов обусловлено уменьшением потребности сердца в кислороде. Лекарственные средства этой группы:

- ▶ уменьшают ЧСС;
- ▶ подавляют липолиз в жировой ткани и ограничивают поступление в сердце свободных жирных кислот, окисление которых требует больших затрат кислорода;
- ▶ удлиняют диастолу и время перфузии миокарда кровью, перераспределяют кровоток к его субэндокардиальным слоям;
- ▶ улучшают коллатеральное кровообращение.

β -Адреноблокаторы восстанавливают соответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. Следует учитывать, что неселективные средства, блокируя β_2 -адренорецепторы, суживают коронарные сосуды и уменьшают общий коронарный кровоток. У больных вазоспастической стенокардией β -адреноблокаторы провоцируют приступ загрудинной боли.

Несмотря на сужение коронарных сосудов, β -адреноблокаторы могут улучшать кровоток в зоне ишемии. Это обусловлено тем, что β -адреноблокаторы суживают артерии неповрежденных регионов миокарда и способствуют перераспределению крови в зону ишемии. В пострадавших от гипоксии участках миокарда артерии паралитически расширены из-за высокой концентрации углекислоты, ионов водорода и других кислых продуктов и не могут суживаться.

β -Адреноблокаторы препятствуют развитию атеросклероза, хотя неблагоприятно влияют на спектр липидов плазмы. Они замедляют турбулентный поток крови в местах разветвления артерий, что уменьшает повреждение эндотелия, его инфильтрацию липидами, выделение цитокинов. Уменьшают сродство липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) к белкам артериальной стенки, ингибируют лецитин-холестерин-ацилтрансферазу - фермент, ответственный за этерификацию холестерина и его накопление в сосудах. β -Адреноблокаторы оказывают антиагрегантное и кардиопротективное действие, облегчают диссоциацию оксигемоглобина.

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

При инфаркте миокарда β-адреноблокаторы назначают в первые 24 ч после коронарной катастрофы и в постинфарктном периоде, если нет противопоказаний к их применению. β-Адреноблокаторы уменьшают размер зоны некроза, опасность разрыва сердца, желудочковой фибрилляции и постинфарктного ремоделирования левого желудочка (выраженная дилатация и изменение геометрической формы).

Во время лечения β-адреноблокаторами необходимо контролировать ЧСС (55- 60 в минуту) и АД, периодически регистрировать ЭКГ и проводить эхокардиографию. Опасные симптомы побочного действия: головокружение, слабость, головная боль, одышка, влажные хрипы в легких.

Антиаритмическое действие. β-Адреноблокаторы уменьшают автоматизм синусного, атриовентрикулярного узлов и эктопических очагов (в большей степени в желудочках). Средства этой группы применяют для купирования и курсового лечения синусовой тахикардии, суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии, трепетания предсердий, тахисистолической формы фибрилляции предсердий, суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии. β-Адреноблокаторы особенно эффективны при аритмии у пациентов с высоким симпатическим тонусом, вызванным тиреотоксикозом, ревматизмом, наркозом, гликозидной интоксикацией. Средства этой группы применяют при аритмии в сочетании с ИБС, пролапсом митрального клапана, гипертрофической кардиомиопатией. Подробнее механизм антиаритмического действия β-адреноблокаторов рассмотрен в главе 38.

Антигипертензивное действие. β-Адреноблокаторы снижают АД в результате нескольких механизмов:

- ▶ уменьшают на 15-20% ЧСС и сердечный выброс;
- ▶ тормозят на 60% продукцию ренина юктагломерулярными эпителиоидными клетками почек;
- ▶ стимулируют образование простаглана в эндотелии сосудов.

Липофильные β-адреноблокаторы также снижают возбудимость сосудо-двигательного центра и структур головного мозга, участвующих в регуляции АД при психоэмоциональных воздействиях, - лимбической системы и гипоталамуса.

После приема β-адреноблокаторов сначала уменьшается систолическое АД. Диастолическое АД в первые дни лечения может даже увеличиваться. Неселективное средство пропранолол устраняет сосудорасширяющее влияние β₂-адренорецепторов, все β-адреноблокаторы суживают сосуды из-за низкого сердечного выброса крови и недостаточного раздражения барорецепторов аорты и каротидного синуса. Диастолическое АД уменьшается спустя 1-2 нед регулярного приема β-адреноблокаторов, когда подавляется секреция ренина и завершается адаптация к уменьшенному сердечному выбросу.

β-Адреноблокаторы снижают АД без ортостатических явлений, при приеме вазодилаторов устраняют рефлекторное повышение симпатического тонуса. При лечении в течение 6-12 мес вызывают регресс гипертрофии левого желудочка и прекапиллярных сфинктеров. Привыкание к гипотензивному действию β-адреноблокаторов не формируется.

При артериальной гипертензии β-адреноблокаторы особенно часто назначают больным молодого и среднего возраста с гиперкинетическим типом кровообращения.

Лечебное действие при сердечной недостаточности. β-Адреноблокаторы применяют для лечения ХСН. При этом заболевании возрастает продукция нор-адреналина, нарушается его метаболизм, что ведет к избыточной активации β-адренорецепторов. В результате увеличиваются пред- и постнагрузка, кислородный запрос сердца, кардиомиоциты перегружаются ионами кальция, возникают электрическая нестабильность миокарда (кардиомиопатия перегрузки) и аритмия. Норадреналин суживает коронарные артерии, вызывает гипертрофию, апоптоз кардиомиоцитов, ишемию и фиброз миокарда, активирует ренин-ангиотензиновую систему (РАС).

β -Адреноблокаторы уменьшают ЧСС, обеспечивают полноценную диастолу, повышают сократимость миокарда и фракцию выброса, препятствуют гипертрофии и фиброзу миокарда, оказывают антиаритмическое и кардио-протективное действие, тормозят продукцию ренина и ангиотензина II. Устраняют десенситизацию β -адренорецепторов и восстанавливают их реакцию на адренергическую стимуляцию.

Кардиоселективные β -адреноблокаторы (бисопролол, метопролол и не-биволол) являются средствами выбора при систолической ХСН II-IV функциональных классов с тахикардией и ХСН на фоне дилатационной дисфункции миокарда (фиброза и гипертрофической кардиомиопатии). При ХСН β -адреноблокаторы назначают в малых дозах (1/4 терапевтической дозы) в комбинации с иАПФ или блокаторами AT_1 -рецепторов. Дозы удваивают каждые 2-4 нед под контролем показателей сократительной функции миокарда и АД. В начале лечения у 10-20% больных возможно клиническое ухудшение. Сердечная деятельность восстанавливается с третьего месяца терапии.

Лечебное действие при глаукоме. Тимолол при применении в форме глазных капель подавляет секрецию внутриглазной жидкости и улучшает ее отток. Уменьшает в течение 24 ч внутриглазное давление при всех формах глаукомы. Нежелательные местные эффекты тимолола: конъюнктивит, блефарит, бле-фароптоз, кератит, диплопия.

Психотропное действие. Пропранолол и другие липофильные β -адрено-блокаторы как дневные анксиолитики уменьшают страх, тревогу, предотвращают панические состояния, устраняют патологическую агрессивность, ослабляют центральные звенья активации сердечно-сосудистой системы при физической нагрузке и эмоциональном стрессе.

Противотревожное действие вносит положительный вклад в лечебный эффект β -адреноблокаторов при стенокардии, аритмии, артериальной гипертен-зии, тиреотоксикозе, эссенциальном треморе, болезни Паркинсона. Прием пропранолола можно рекомендовать артистам и ораторам при страхе перед публичными выступлениями.

Побочные эффекты неселективных β -адреноблокаторов. Побочное действие неселективных β -адреноблокаторов обусловлено избыточной блокадой β_1 -адренорецепторов сердца и блокадой β_2 -адренорецепторов.

β -Адреноблокаторы могут вызывать брадикардию, блокаду атриовентрику-лярного узла и других отделов проводящей системы сердца, сердечную недостаточность, артериальную гипотензию, отеки.

Блокада β_2 -адренорецепторов гладких мышц сопровождается спазмом коронарных и периферических сосудов (вплоть до ишемической гангрены конечностей), бронхоспазмом, сокращением беременной матки, усилением перистальтики кишечника.

β -Адреноблокаторы тормозят гликогенолиз и у больных сахарным диабетом 1-го типа усиливают гипогликемию, вызываемую сахароснижающими средствами. Кроме того, они маскируют симптомы гипогликемии: тахикардию, тремор, потливость. У больных сахарным диабетом 2-го типа усугубляют инсулинорезистентность, так как суживают артерии и нарушают транспорт глюкозы в скелетные мышцы для ее утилизации.

В первые 2 мес лечения β -адреноблокаторами в плазме увеличивается концентрация триглицеридов (из-за ингибирования эндотелиальной липопро-те-инлипазы), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), уменьшается концентрация ЛПВП, хотя содержание общего холестерина не изменяется.

β -Адреноблокаторы могут вызывать эректильную дисфункцию вследствие ухудшения кровоснабжения полового члена и торможения продукции половых гормонов.

В ближайшие дни после прекращения приема β -адреноблокаторов может развиваться синдром отдачи с усилением ишемии миокарда. У больных учащаются приступы стенокардии, формируется отрицательная динамика на ЭКГ, даже повышается риск инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти. Механизм синдрома отдачи - реадaptации реакций метаболизма, на которые воздействуют β -адреноблокаторы. На фоне лечения синтезируются новые β -адренорецепторы (up-регуляция), нарушаются превращение тироксина в трийодтиронин, секреция ренина, уменьшаются агрегация тромбоци-

тов и сродство гемоглобина к кислороду. После отмены β -адреноблокаторов норадреналин и адреналин активируют дополнительное количество β -адрено-рецепторов, увеличиваются концентрация трийодтиронина, активность ренина и тромбоксана A_2 , нарушается диссоциация оксигемоглобина и затрудняется поступление кислорода в кардиомиоциты.

Для профилактики синдрома отдачи дозу β -адреноблокаторов уменьшают постепенно на протяжении 2 нед. β -Адреноблокаторы необходимо отменить за 48 ч до планового хирургического вмешательства, но после операции их прием возобновляют.

Кардиоселективные β_1 -адреноблокаторы

Кардиоселективные β_1 -адреноблокаторы в малых дозах оказывают действие только на сердце. Индекс кардиоселективности (соотношение блокады β_1 - и β_2 -адренорецепторов) составляет для атенолола 35, бетаксолола и мето-пролола - 25, биспролола - 75, небиволола - 290.

Кардиоселективные β_1 -адреноблокаторы меньше нарушают работу сердца, реже вызывают спазм гладкой мускулатуры артерий и бронхов, эректильную дисфункцию, дислипидемию, гипогликемию у больных сахарным диабетом 1-го типа и инсулинорезистентность при сахарном диабете 2-го типа. Кардиоселективные β_1 -адреноблокаторы наиболее эффективно препятствуют развитию атеросклероза. После прекращения их приема меньше вероятность синдрома отдачи. При инфаркте миокарда и ХСН кардиоселективные β_1 -адреноблокаторы безопаснее неселективных средств, так как не повышают периферическое сопротивление сосудов и постнагрузку на сердце.

Представители кардиоселективных β_1 -адреноблокаторов - **атенолол, бе-таксолол, биспролол, метопролол, эсмолол**. Эсмолол оказывает выраженное антиаритмическое, антиангинальное, гипотензивное действие, имеет короткий период полужизни (9 мин). Его применяют в неотложной кардиологии: вводят внутривенно для купирования суправентрикулярной тахикардии, фибрилляции и трепетания предсердий, гипертонического криза в интра- и периоперационном периоде.

β_1 -Адреноблокаторы с сосудорасширяющим действием

Небиволол селективно блокирует β_1 -адренорецепторы и стимулирует выделение сосудорасширяющего фактора NO¹ из эндотелия. Небиволол увеличивает продукцию NO при участии пуриновых рецепторов P2Y и рецепторов эстрогенов, потенцирует активирующее влияние 5-HT_{1A}-рецепторов на активность NO-синтазы, тормозит инактивацию NO супероксидными радикалами. Небиволол также повышает образование простагландина, уменьшает продукцию эндотелина-1 и ангиотензина II. Тормозит агрегацию тромбоцитов, повышает активность тканевого активатора плазминогена, препятствует развитию атеросклероза и воспаления. У больных сахарным диабетом 2-го типа небиволол улучшает утилизацию глюкозы в скелетных

¹ Метаболизм и эффекты оксида азота подробнее рассмотрены в главе 40.

мышцах, увеличивает продукцию адипонектина в жировой ткани и ослабляет инсулинорезистентность.

Небиволол не суживает бронхи, улучшает почечный кровоток и оказывает слабое мочегонное действие. Небиволол применяют при артериальной гипертензии, ХСН и для курсового лечения стенокардии.

Фармакокинетика β -адреноблокаторов

Фармакокинетика β -адреноблокаторов зависит от их липофильных или гидрофильных свойств (табл. 12.1). Липофильные средства - пропранолол, небиволол, биспролол. Умеренной липофильностью обладают метопролол и бетаксолол. Гидрофильные свойства характерны для атенолола.

Липофильные β -адреноблокаторы:

- обладают высокой биодоступностью при приеме внутрь;
- подвергаются пресистемной элиминации (50-85% дозы инактивируется при первом прохождении через печень, до поступления к β -адренорецепторам);

- ▶ связываются с белками плазмы на 80-95%;
- ▶ имеют преимущественно метаболический клиренс (окисляются изоферментом 2D6; окисление пропранолола также катализируют изоферменты 1A2, 2C18, 2C19 и 3A4) и относительно короткий период полуэлиминации;
- ▶ могут быть назначены больным со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (15-35 мл/мин);
- ▶ создают в головном мозге концентрацию, в 13-20 раз более высокую, чем в плазме.

Гидрофильные β -адреноблокаторы:

- ▶ плохо всасываются из кишечника;
- ▶ не инактивируются в печени при первом пассаже;

Таблица 12.1. Фармакокинетика β -адреноблокаторов

β-Адрено- блокатор	Липо-филь- ность*, %	Биодоступность при приеме внутрь, %	Период полу-элиминации, ч	Связь с белками плазмы, %
<i>Липофильные β-адреноблокаторы</i>				
Пропранолол	20,2	30-40	2-5	90
Бисопролол	2,5-4,8	90	10-12	30
Небиволол	18	12-96	10-12	98
<i>Умеренно липофильные (амфифильные) β-адреноблокаторы</i>				
Бетаксолол	0,6	90	12-24	50
Метопролол	1	50	3-4	10
<i>Гидрофильные β-адреноблокаторы</i>				
Атенолол	0,02	40-50	6-9	5

* Коэффициент распределения в я-октаноле/фосфатном буфере (pH 7,4; f=37 °C); «+» - образуется активный метаболит; «-» - отсутствие активного метаболита или почечного клиренса.

- ▶ присутствуют в плазме большей частью в виде свободных молекул, так как мало связываются с белками;
- ▶ плохо проникают в головной мозг и могут быть назначены при кардиологических заболеваниях у людей пожилого возраста, страдающих депрессией;
- ▶ медленно элиминируются с мочой, имеют длительный период полуэлиминации;
- ▶ не противопоказаны пациентам с печеночной недостаточностью.

Пропранолол, метопролол и небиволол превращаются в печени в активные метаболиты. Известно, что 30% эффективности метопролола обусловлено действием активных метаболитов - α -гидроксиметилметопролола и О-диметилметопролола, образующихся при участии изофермента 2D6. При носительстве функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 скорость

биотрансформации и клиренс метопролола снижаются. Это сопровождается развитием побочных эффектов: бра-дикардии, атриовентрикулярной блокады и артериальной гипотензии. Для эффективной и безопасной фармакотерапии в таких случаях дозу метопролола необходимо уменьшать.

Установлены индивидуальные различия биодоступности небиволола. У пациентов с быстрым метаболизмом биодоступность небиволола составляет 12%, период полуэлиминации укорочен до 10 ч, у людей с медленным метаболизмом (при носительстве аллельных вариантов гена CYP2D6) биодоступность небиволола почти полная, концентрация в плазме выше в 23 раза, период полуэлиминации - 30-50 ч. Эсмолол быстро гидролизруется арилэстеразой эритроцитов, печени и почек с образованием неактивного дезэтерифицированного метаболита и метанола.

β -Адреноблокаторы классифицируют по продолжительности действия:

- средства длительного действия (период полуэлиминации - 6-24 ч): атенолол, бисопролол , бетаксолол ;
- средства со средней продолжительностью действия (период полуэлиминации - 2-5 ч): пропранолол, метопролол;
- средство короткого действия (период полуэлиминации - 9 мин): эсмолол.

Противопоказания к применению β -адреноблокаторов

β -Адреноблокаторы противопоказаны при выраженной брадикардии (ЧСС - менее 45-50 в минуту), синдроме слабости синусного узла, сино-атриальной блокаде, атриовентрикулярной блокаде, острой сердечной недостаточности, вазоспастической стенокардии, артериальной гипотензии (систолическое АД - меньше 90-100 мм рт.ст.), облитерирующих заболеваниях сосудов, бронхиальной астме, метаболическом ацидозе, депрессии, беременности. Кардиоселективные β_1 -адреноблокаторы можно с осторожностью назначать при сердечно-сосудистых заболеваниях с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких. β -Адреноблокаторы самостоятельно не применяют при феохромоцитоме, так как они повышают АД и вызывают отек легких из-за блокады сосудорасширяющих β_2 -адренорецепторов. При назначении беременным β -адреноблокаторы могут стимулировать сократительную активность матки и провоцировать преждевременные роды, вызывать у плода брадикардию, артериальную гипотен-зию, гипогликемию, угнетение дыхания. Во время грудного вскармливания допустим прием атенолола, бетаксолола и метопролола, меньше проникающих в грудное молоко.

α , β -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Оба типа адренорецепторов блокируют карведилол, проксодолол* и ура-пидил .

Карведилол блокирует α_1 -адренорецепторы, β -адренорецепторы и потенциалзависимые кальциевые каналы, оказывает антиоксидантное, кардиопротективное и противоатеросклеротическое действие, уменьшает инсулинорезистентность. Влияние карведилола на β_1 -адренорецепторы в 12 раз сильнее, чем действие метопролола, соотношение α - и β -адреноблокирующей активности составляет 1:23. Блокада α_1 -адренорецепторов сопровождается уменьшением постнагрузки на сердце и систолического напряжения стенки левого желудочка. Карведилол препятствует апоптозу кардиомиоцитов, пролиферации соединительной ткани в миокарде, его гипертрофии и ремоделированию, тормозит секрецию ренина, в артериях предотвращает развитие дисфункции эндотелия и гипертрофии гладких мышц.

Карведилол обладает низкой биодоступностью (25%) из-за выраженной пресистемной элиминации. При ХСН его биодоступность повышается с ростом концентрации в плазме в 1,5-2 раза. Карведилол окисляется изоферментами 1A2, 2C9 и 2D6. Период полуэлиминации составляет 7-10 ч.

Карведилол назначают при артериальной гипертензии, стабильной, нестабильной стенокардии, безболевого ишемии миокарда и ХСН II-IV функциональных классов. Побочные эффекты и противопоказания к применению такие же, как у β -адреноблокаторов.

Блокатор α_1 - и β -адренорецепторов **проксодолол*** в 100 раз активнее в отношении β -адренорецепторов, чем в отношении α -адренорецепторов. В форме глазных капель тормозит

продукцию внутриглазной жидкости и нормализует повышенное внутриглазное давление при глаукоме.

Производное урацила **урапидил** блокирует постсинаптические α_1 -адренорецепторы и оказывает слабое β_1 -адреноблокирующее действие. В сосудодвигательном центре он активирует 5-HT_{1A}-рецепторы, что сопровождается уменьшением центрального симпатического тонуса. Расширяет артерии и в меньшей степени вены, уменьшает АД, внутричерепное давление и легочную гипертензию, улучшает мозговой и почечный кровоток. Не вызывает ортостатических нарушений, не изменяет ЧСС, тормозит агрегацию тромбоцитов и тромбообразование.

Связь урапидила с белками плазмы - 80%. Он проникает через ГЭБ и плаценту. Концентрация в плазме снижается в две фазы: сначала быстро, затем медленно. Большая часть урапидила превращается в печени в неактивное гидроксированное производное. Около 50-70% неизмененного урапидила и его метаболитов выводится с мочой, остальное количество элиминируется в виде метаболитов с желчью. Период полуэлиминации - 3 ч.

Урапидил принимают внутрь при тяжелой артериальной гипертензии, вводят внутривенно для управляемой гипотензии в хирургии и купирования гипертонического криза.

В редких случаях урапидил вызывает побочные эффекты: головокружение, заторможенность, тромбоцитопению, аллергические реакции (кожный зуд, сыпь). Он противопоказан при стенозе аорты, беременности и грудном вскармливании.

Глава 13 СИМПАТОЛИТИКИ

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

Раувольфия содержит около 50 алкалоидов, в том числе аймалин (оказывает антиаритмическое действие) и йохимбин (блокатор пресинаптических α_2 -адренорецепторов). Резерпин является производным индола. Он пассивной диффузией поступает в гранулы и вытесняет из них дофамин и норадреналин. Медиаторы медленно инактивируются под влиянием МАО. Резерпин обладает также свойствами миотропного спазмолитика. В дозах, превышающих в 2-3 раза обычные гипотензивные дозы, истощает ресурсы норадреналина, дофамина и серотонина в ЦНС.

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

В настоящее время резерпин во многих странах не применяют из-за низкой селективности и опасных побочных эффектов.

Глава 14 ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ

Холинергические синапсы локализованы в ЦНС (ацетилхолин регулирует моторику, пробуждение, память, обучение), вегетативных ганглиях, мозговом слое надпочечников, области каротидных клубочков, скелетных мышцах и внутренних органах, получающих постганглионарные парасимпатические волокна.

В скелетных мышцах холинергические синапсы занимают 0,1% поверхности сарколеммы и изолированы друг от друга. В верхнем шейном ганглии около 100 000 синапсов сосредоточены в объеме 2-3 мм³.

Ацетилхолин синтезируется в аксоплазме холинергических окончаний из ацетил-КоА (митохондриального происхождения) и незаменимого аминокислоты холина при участии фермента холинацетилтрансферазы (холинацетилазы).

Ацетилхолин депонируется в синаптических везикулах в связи с АТФ и нейропептидами (вазоактивным кишечным пептидом, нейропептидом Y). Транспорт в синаптические везикулы обеспечивается энергией электрохимического протонного градиента. Ацетилхолин квантами выделяется при деполяризации пресинаптической мембраны и активирует холинорецепторы. В окончании двигательного нерва находится около 300 000 синаптических везикул, в каждом из них депонировано от 1000 до 50 000 молекул ацетилхолина.

В синаптической щели весь ацетилхолин очень быстро гидролизруется ацетилхолинэстеразой (истинной холинэстеразой) с образованием холина и ацетата. Одна молекула медиатора инактивируется в течение 150-200 мкс ($6 \cdot 10^5$ молекул за минуту). Холин в 1000-10 000 раз менее активен по сравнению с ацетилхолином. Около половины его молекул подвергается нейрональному захвату и вновь участвует в синтезе ацетилхолина. Ацетат окисляется в цикле трикарбоновых кислот или включается в синтетические процессы.

Бутирилхолинэстераза (псевдохолинэстераза) плазмы и печени выполняет рудиментарную функцию: катализирует гидролиз эфиров растительного происхождения и лекарственных средств.

ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ

Холинорецепторы представляют собой гликопротеины и состоят из нескольких субъединиц. Большинство холинорецепторов являются резервными. На постсинаптической мембране в нервно-мышечном синапсе

Таблица 14.1. Холинорецепторы

Рецепторы	Агонисты	Антагонисты	Локализация	Функции	Эффекты
<i>Мускариночувствительные</i>					
M ₁	Оксотреморин	Пирензепин	Центральная нервная система	Контроль психических и двигательных функций, пробуждение, обучение	Активация
			Вегетативные ганглии	Деполяризация (поздний постсинаптический потенциал)	
			Энтерохромаффиноподобные клетки желудка	Выделение гистамина	
M ₂		Атропин, триптрамин	Сердце		Ингибирование белки, активация кальциевых
			синусный узел	Замедление спонтанной диастолической деполяризации	
			предсердия	Укорочение потенциала действия, уменьшение сократимости	
			атриовентрикулярный узел	Уменьшение проводимости	

			желудочки	Незначительное уменьшение сократимости	
m3		Атропин, дари-фенацин	Гладкие мышцы	Сокращение	Аналоги холиноре
			Экзокринные железы	Стимуляция секреции	
			Эндотелий	Выделение NO и расширение сосудов	
m4	-	Тропикамид	Альвеолы легких	-	Ингибир белка

Окончание табл. 14.1

Рецепторы	Агонисты	Антагонисты	Локализация	Функции
m5	-	-	Центральная нервная система (черная субстанция среднего мозга, гиппокамп)	-
Никотиночувствительные				
н (нейро-нальные)	Никотин, цитизин	Азаметония бромид	Центральная нервная система	Аналогичны функциям m-холинорецепторов центральной нервной системы
			Вегетативные ганглии	Быстрая деполяризация и активация постганглионарных нейронов
			Мозговой слой надпочечников	Секреция адреналина и норадреналина
			Окончания каротидной ветви языкоглоточного нерва	Рефлекторное поддержание тонуса дыхательного центра
н (мышечные)	Никотин	Атракурия безилат	Скелетные мышцы	Деполяризация концевой пластинки, сокращение

расположено до 100 млн холинорецепторов, из них не функционируют 40- 99%. В холинергическом синапсе на гладкой мышце находится около 1,8 млн холинорецепторов, из них резервными являются 90-99%.

В 1914 г. Генри Дейл установил, что эфиры холина могут оказывать муска-риноили никотиноподобное действие. В соответствии с химической чувствительностью холинорецепторы классифицируют на мускариночувствительные (м) и никотиночувствительные (н) (табл. 14.1). Их синтез кодируют разные гены. Гибкая молекула ацетилхолина в зависимости от стереоконформации активирует как m-, так и н-холинорецепторы.

М-холинорецепторы

Метаботропные м-холинорецепторы активируются ядом мухомора му-скарином и блокируются атропином. М-холинорецепторы локализованы в нервной системе, эндотелии сосудов и внутренних органах, получающих парасимпатическую иннервацию. При активации периферических м-холинорецепторов угнетается сердечная деятельность, сокращаются гладкие мышцы внутренних

органов, активируется секреторная функция экзо-кринных желез, расширяются сосуды (см. табл. 9.3 в главе 9). Известно пять типов м-холинорецепторов. В ЦНС находятся все типы. В периферических холинергических синапсах основное функциональное значение имеют первые три типа.

► М₁-холинорецепторы активируют лимбическую систему, базальные ганглии, ретикулярную формацию; вызывают поздний постсинаптический потенциал в вегетативных ганглиях, повышают выделение гистамина из энтерохромаффиноподобных клеток дна желудка.

► М₂-холинорецепторы сердца уменьшают ЧСС и потребность миокарда в кислороде, ухудшают атриовентрикулярную проводимость, ослабляют сокращения предсердий.

► М₃-холинорецепторы:

- гладких мышц внутренних органов - суживают зрачки, вызывают спазм аккомодации, бронхоспазм, спазм желчевыводящих путей, мочеточников, сокращение мочевого пузыря, матки, усиливают перистальтику кишечника, расслабляют сфинктеры;

- экзокринных желез - вызывают слезотечение, потоотделение, обильное отделение жидкой, бедной белком слюны, секрецию бронхиальной слизи и кислого желудочного сока.

- внесинаптические м₃-холинорецепторы эндотелия сосудов - повышают образование сосудорасширяющего фактора NO.

М-холинорецепторы ассоциированы с G-белками и имеют типичное строение: состоят из семи доменов, пронизывающих, как серпантин, клеточную мембрану. М₁-, М₃- и М₅-холинорецепторы связаны с G^q-белком, активируют фосфолипазу С и увеличивают синтез вторичных мессенджеров ИФ₃ и ДАГ. ИФ₃ стимулирует выделение Са²⁺ из ЭПР, ДАГ активирует про-теинкиназу С. М₂- и М₄-холинорецепторы при участии G_i-белка ингибируют

аденилатциклазу и тормозят синтез цАМФ. М₂-холинорецепторы также блокируют вход ионов кальция и повышают калиевую проводимость сарколеммы кардиомиоцитов.

Н-холинорецепторы

Н-холинорецепторы чувствительны к алкалоиду табака никотину: в малых дозах никотин их активирует, в больших - блокирует. Биохимическая идентификация и выделение н-холинорецепторов стали возможны благодаря обнаружению их селективных высокомолекулярных блокаторов - α-нейротоксинов. Они содержатся в яде змей: индийской (очковой) кобры (*Naja naja*) и южнокитайского многополосного крайта (*Bungarus multicinctus*).

Н-холинорецепторы локализованы в ионных каналах для Na⁺ и K⁺, их меньше в кальциевых каналах. Рецептор представляет собой пентамер, образованный белковыми субъединицами (в скелетных мышцах - α₂βεδ). Субъединицы имеют вне- и внутриклеточную части, соединяются как лепестки тюльпана. Ацетилхолин и другие лиганды связываются с н-холинорецепторами в местах стыков субъединиц. В течение миллисекунд активированный н-холинорецептор повышает проницаемость каналов, и через них лавинообразно устремляется поток ионов. Так, через один канал мембраны скелетной мышцы за 1 с проходит 50 000 ионов натрия.

Различают н-холинорецепторы нейронального и мышечного типов. Нейрональные н-холинорецепторы локализованы:

► в коре больших полушарий, продолговатом мозге, клетках Реншо спинного мозга, нейрогипофизе (повышают секрецию вазопрессина);

► в вегетативных ганглиях (участвуют в быстром проведении потенциалов действия с преганглионарных волокон на постганглионарные);

► в мозговом слое надпочечников (повышают секрецию адреналина и нор-адреналина);

► на окончаниях каротидной ветви языкоглоточного нерва (контактируют с клетками каротидных клубочков и участвуют в рефлекторном тонизировании дыхательного центра).

Клетки каротидных клубочков богаты митохондриями и синаптическими везикулами, содержащими ацетилхолин. Они омываются артериальной кровью и потребляют большое количество кислорода. Между тем каротидные клубочки не производят механической сократительной работы и не несут энергетических затрат на химический синтез. Мембрана клеток клубочков отличается высокой проницаемостью для Na^+ и легко деполяризуется, поэтому большое количество энергии расходуется на функционирование Na^+ , K^+ -зависимой АТФазы, удаляющей вошедшие ионы натрия. При гипоксии недостаточное обеспечение энергией Na^+ , K^+ -зависимой АТФазы сопровождается деполяризацией мембраны и выделением ацетилхолина. Ацетилхолин активирует н-холинорецепторы окончаний каротидного нерва и вызывает афферентный потенциал действия, тонизирующий дыхательный центр.

Мышечные н-холинорецепторы повышают тонус и сократимость скелетных мышц.

Пресинаптические м-холинорецепторы тормозят, а пресинаптические н-холинорецепторы повышают выделение ацетилхолина из нервных окончаний.

Классификация лекарственных средств, влияющих на холинергические синапсы

В табл. 14.2 перечислены основные лекарственные средства, влияющие на холинергические синапсы.

Таблица 14.2. Лекарственные средства, влияющие на холинергические синапсы

Холиномиметики	
М-холиномиметики	Пилокарпин
Н-холиномиметики (ганглиостимуляторы)	Цитизин
Ингибиторы холинэстеразы	
Обратимые ингибиторы	Галантамин, ипидакрин, неостигмина метилсульфат, ривастигмин, донепезил
Холиноблокаторы	
М-холиноблокаторы	Атропин, платифиллин, метоциния йодид, ипратропия бромид, тиотропия бромид
Н-холиноблокаторы (ганглиоблокаторы)	Азаметония бромид
Миорелаксанты	
Антидеполяризующие	Пипекурония бромид, атракурия безилат, цисатракурия безилат, рокурония бромид
Деполяризующие	Суксаметония йодид

Глава 15 ХОЛИНОМИМЕТИКИ

М-, Н-ХОЛИНОМИМЕТИКИ

В экспериментальной фармакологии в качестве анализатора применяют **ацетилхолин**, оказывающий сильное холиномиметическое действие. Он был синтезирован в 1867 г. А. Бейером. Ацетилхолин оказывает кратковременный эффект вследствие быстрого гидролиза ферментами группы холинэстераз.

Действие ацетилхолина зависит от дозы:

- в дозах 0,1-0,5 мкг/кг он активирует м-холинорецепторы и вызывает эффекты активации парасимпатической системы;
- в дозах 2-5 мкг/кг активирует м- и н-холинорецепторы, при этом н-холиномиметическое действие соответствует эффектам симпатической системы.

Селективная активация н-холинорецепторов возможна только после блокады м-холинорецепторов.

М-ХОЛИНОМИМЕТИКИ

М-холиномиметики активируют м-холинорецепторы ЦНС и внутренних органов.

Пилокарпин - алкалоид листьев южноамериканского кустарника пилокарпуса перистолистного [*Pilocarpuspinnatifolius (Jaborandi)*], соединение метил-имидазола и этилфуранкетона. Пилокарпин выделен в 1875 г., используется для лечения глаукомы.

Пилокарпин в глазных каплях активирует м₃-холинорецепторы глаза, что сопровождается сокращением круговой и цилиарной мышц. Пилокарпин вызывает ряд эффектов.

- Миоз (сужение зрачков; от греч. *meiosis* - уменьшение), вызванный сокращением круговой мышцы радужки.
- Уменьшение внутриглазного давления. При сужении зрачков радужка становится тонкой, ее корень освобождает угол передней камеры. Это облегчает отток внутриглазной жидкости в вены через дренажную систему глаза - фонтановы пространства и шлеммов канал.
- Спазм аккомодации (искусственную близорукость). При сокращении цилиарной (аккомодационной) мышцы ослабляется натяжение цинно-вой связки и капсулы хрусталика. Хрусталик вследствие своей упругости приобретает выпуклую форму, его сила преломления увеличивается. Четкое изображение получается только при рассматривании близко расположенных объектов.
- Макропсию - предметы кажутся увеличенными и видны нечетко.

Пилокарпин уменьшает внутриглазное давление через 10-30 мин после применения, удаляется из сред глаза в неизменном виде с периодом полуэлиминации 1,5-2,5 ч.

Пилокарпин используют в глазных каплях для курсового лечения глаукомы и купирования острого приступа закрытоугольной глаукомы. Для курсового лечения применяют 1-2% растворы пилокарпина 2-4 раза в сутки. При увеличении концентрации гипотензивное влияние не усиливается, но появляются побочные эффекты. Действие пилокарпина пролонгируют добавлением гипромеллозы. Это вещество обладает высокой вязкостью, препятствует всасыванию пилокарпина в кровь, ослабляет его раздражающее действие и защищает роговицу. Оптические показатели гипромеллозы такие же, как у слезной жидкости.

При приступе закрытоугольной глаукомы 1-2% раствор пилокарпина закапывают в первый час каждые 15 мин, во 2-3-й час - каждые 30 мин, в 4- 6-й час - каждые 60 мин, затем 3-6 раз в сутки до купирования приступа. Кроме пилокарпина применяют глазные капли тимолола и проксодолола*, ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид, дорзоламид).

У больных глаукомой, длительно применяющих пилокарпин, возможны фиброзное перерождение внутриглазных мышц, необратимый миоз, задние синехии (сращения радужки с хрусталиком), повышается проницаемость капилляров с опасностью отека и кровоизлияния. Пилокарпин может изменять состав внутриглазной жидкости, нарушает темновую адаптацию глаза из-за смещения стекловидного тела, что затрудняет работу при плохом освещении. Для того чтобы избежать этих побочных эффектов, каждый год необходимо делать перерывы в лечении на 1-3 мес. На этот период назначают β-адреноблокаторы тимолол или проксодолол*.

Резорбтивное действие пилокарпина направлено на м₂-холинорецепторы сердца и м₃-холинорецепторы гладких мышц и экзокринных желез. В современной клинической практике пилокарпин применяют только местно, поэтому системные эффекты относят к побочным. Раньше пилокарпин использовали для лечения стоматита и уремии, так как при подкожном введении 10-15 мг препарата в течение 2-3 ч выделяется около 1 л богатой ли-зоцимом слюны и 2-3 л пота, содержащего большое количество азотистых шлаков.

Пилокарпин противопоказан при ирите, иридоциклите, отслойке сетчатки или ее угрозе, с осторожностью применяется при тяжелой близорукости.

Отравления мухомором и бетелем

В мухоморе в очень низкой концентрации (0,003%) содержится мускарин. По химической структуре это четвертичный амин, поэтому он не проникает в ЦНС. Мускарин суживает зрачки, вызывает спазм аккомодации, брадикардию, атриовентрикулярную блокаду, артериальную гипотензию, бронхоспазм, бронхорею, цианоз, обильные потоотделение и усиленное слюноотделение, рвоту, усиленную болезненную перистальтику кишечника.

Мухомор содержит также проникающие в ЦНС третичные амины: производные изоксазола - иботеновую кислоту и ее метаболит мусцимол. Их концентрация в грибе составляет 0,02-0,17%. Мусцимол как агонист ГАМК_A-рецепторов вызывает эйфорию, галлюцинации, сон с яркими сновидениями, мышечную фибрилляцию, нарушает координацию движений. При тяжелом отравлении развиваются миоклонус, судороги и кома. Смерть наступает от паралича дыхательного центра. Известно, что великий драматург Древней Греции Еврипид (ок. 480-406 до н.э.) с женой и тремя детьми умерли от отравления мухомором.

Неотложная помощь при отравлении мухомором включает промывание желудка, применение активированного угля и других энтеросорбентов, ингаляцию кислорода, инфузионную терапию. Внутримышечно вводят атропин - м-холиноблокатор, конкурентный антагонист мускарина. Для ослабления токсических эффектов мусцимола применяют блокаторы кальциевых каналов. В течение двух недель после купирования симптомов острого отравления ограничивают употребление тираминсодержащих продуктов.

Бетелевая пальма, или арека катеху (*Areca catechu*), произрастающая в Южной и Юго-Восточной Азии, содержит алкалоид ареколин. Он оказывает центральное холиномиметическое действие. Местное население заворачивает семена бетелевой пальмы вместе с гашеной известью в листья бетеля (*Piper betle*) и разжевывает такую смесь. Жевание бетеля широко распространено в странах, где произрастает бетелевая пальма, так как ареколин вызывает эйфорию.

Н-ХОЛИНОМИМЕТИКИ (ГАНГЛИОСТИМУЛЯТОРЫ)

Никотин - алкалоид листьев табака (*Nicotiana tabacum*) и махорки (*Nicotiana rustica*), бесцветная летучая жидкость, производное пиридина. Применяется в экспериментальной фармакологии для анализа влияния веществ на холинергические синапсы.

Название алкалоида «никотин» происходит от латинского названия табака *Nicotiana*. Его называли в честь Жана Нико - посла Франции при португальском дворе. В 1560 г. Нико отправил немного табака французской королеве Екатерине Медичи и порекомендовал его как средство от мигрени. Долгое время неочищенный никотин был известен как «масло табака». В 1828 г. немецкие химики Кристиан Вильгельм Посселт и Карл Людвиг Райманн выделили никотин в чистом виде и установили его принадлежность к алкалоидам. За это исследование ученые получили премию от Гейдельбергского университета. Многие химики отказывались верить, что алкалоид может быть жидкостью, но специально созданная комиссия это подтвердила.

Никотин оказывает двухфазное действие на н-холинорецепторы ЦНС, вегетативных ганглиев, мозгового слоя надпочечников, каротидной ветви языкоглоточного нерва: в первой фазе активирует н-холинорецепторы, во второй - вызывает их десенситизацию. В больших дозах усиливает функцию нервно-мышечных синапсов, но затем их блокирует.

Никотин имеет большое токсикологическое значение как компонент табака. Под его влиянием ЧСС сначала уменьшается, во второй фазе действия - увеличивается. Это обусловлено начальной активацией центра блуждающего нерва в продолговатом мозге и н-холинорецепторов парасимпатических ганглиев, затем никотин усиливает передачу в симпатических ганглиях и увеличивает выделение адреналина и норадреналина из мозгового слоя надпочечников. В малой дозе никотин повышает АД, так как активирует сосудодвигательный центр, н-холинорецепторы симпатических ганглиев и мозгового слоя надпочечников, прямо суживает сосуды, в большой дозе снижает АД из-за угнетения сосудодвигательного центра. Вызывает тошноту и рвоту в результате

активации триггерной зоны рвотного центра и чувствительных волокон блуждающего нерва. Усиливает секреторную функцию бронхиальных и слюнных желез, моторику кишечника с последующим торможением секреции и перистальтики.

Никотин хорошо всасывается со слизистой оболочки полости рта, из кишечника, с поверхности кожи, проникает через плаценту и в грудное молоко. Через 7 с после начала вдыхания табачного дыма поступает в головной мозг. В печени, почках и легких при участии изоферментов 2A6 и 2B6 преобразуется в котинин и другие неактивные метаболиты. Неизмененный никотин и его метаболиты выводятся с мочой. Период полуэлиминации - 2 ч.

Летальная разовая доза никотина - 10-80 мг (в одной сигарете в зависимости от марки и типа содержится 0,1-1 мг никотина без учета его потери при сгорании во время курения). При остром отравлении возникают одышка, брадикардия, повышается АД, суживаются зрачки. Эти симптомы сменяются угнетением дыхания, тахикардией, артериальной гипотензией, расширением зрачков. Характерны расстройства зрения и слуха, тремор, судороги, повышенное слюноотделение, рвота, диарея. Смерть наступает от паралича дыхательного центра и шока. Неотложные меры помощи - ИВЛ и борьба с шоком.

Хроническое отравление возникает при систематическом курении. Токсическое действие оказывают не только никотин, но и другие компоненты табачного дыма - синильная кислота, мышьяк, радиоактивный полоний (Po^{210}). Развиваются хронический бронхит, даже рак легких, возрастает риск заболеваний сердечно-сосудистой системы и органов пищеварения.

При выкуривании одной сигареты от 50 до 300 нмоль никотина проникает через ГЭБ. В коре больших полушарий, стриатуме, лимбической системе и среднем мозге никотин быстро активирует постсинаптические и пресинаптические н-холинорецепторы (они более чувствительны к никотину, чем к аце-тилхолину). Никотин не гидролизуется холинэстеразой и действует длительно. Постепенно холинорецепторы десенсибилизируются и перестают реагировать на никотин и ацетилхолин. Формируется привыкание к никотину. Компенсаторно синтезируются новые н-холинорецепторы.

Никотин как агонист пресинаптических н-холинорецепторов повышает выделение дофамина в вентральной области покрышки и переднем стриатуме, также увеличивает в ЦНС выделение серотонина, глутаминовой кислоты, β -эндорфина. У курильщиков появляются приятные ощущения, они испытывают эмоциональное успокоение или у них повышается работоспособность,

в итоге - развивается стойкая психическая зависимость. При отказе от курения возникает абстинентный синдром с раздражительностью, агрессией, вялостью, апатией, тревогой, депрессией. Для облегчения симптомов абстиненции и уменьшения влечения к табаку применяют никотин в ТТС, спрее для распыления в полости рта, таблетках для рассасывания. Эффективен также н-холиномиметик цитизин. Такие меры помогают прекратить курение только при твердом решении курящего отказаться от этой вредной привычки.

Цитизин - алкалоид ракитника (род *Cytisus*) и термопсиса ланцетного (*Thermop-sis lanceolata*), производное пиримидина, активирует центральные и периферические н-холинорецепторы.

Цитизин применяют в таблетках табекс* в качестве средства, облегчающего отказ от курения. Он уменьшает влечение к никотину и облегчает тягостные ощущения, связанные с прекращением курения. Механизм действия обусловлен конкуренцией с никотином за связь с центральными н-холинорецепторами: сильный наркотик заменяется более слабым. В редких случаях при приеме цитизина возникают тахикардия, аритмия, одышка, диспепсические нарушения, повышается АД.

Применение таблеток с цитизином противопоказано при инфаркте миокарда, нестабильной стенокардии, аритмии, тяжелой артериальной гипертензии, атеросклерозе, во время беременности и грудного вскармливания, людям до 18 лет и старше 65 лет.

Глава 16 ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

Ингибиторы холинэстеразы обратимо или необратимо уменьшают активность ацетилхолинэстеразы в холинергических синапсах, вызывают накопление в синаптической щели ацетилхолина, усиливают и

продолжают его действие на м- и н-холинорецепторы. Ингибиторы холинэстеразы также уменьшают активность бутирилхолинэстеразы (псевдохлинэстеразы) плазмы.

Ацетилхолинэстераза в миллионы раз ускоряет спонтанный щелочной гидролиз ацетилхолина. Одна молекула фермента за 1 мин гидролизует 6×10^5 молекул ацетилхолина. Ацетилхолинэстераза имеет два активных центра: анионный и эстеразный. Анионный центр образован карбоксильной группой остатка глутаминовой кислоты, эстеразный - имидазольным кольцом остатка гистидина и гидроксильной группой остатка серина. Катионная головка аце-тилхолина устанавливает с анионным центром ацетилхолинэстеразы ионную связь, что обеспечивает распознавание медиатора ферментом. Карбонильный углерод ацетилхолина связывается с гидроксил-радикалом эстеразного центра. На втором этапе образуются ацетилированный фермент и свободный холин, затем холинэстераза освобождается от ацетила и восстанавливает активность.

В холинергических синапсах находится избыток ацетилхолинэстеразы, поэтому усиление холинергической передачи наступает только при ингибировании 80-90% молекул фермента.

Первый ингибитор холинэстеразы - алкалоид физостигмин (эзерин) - был в 1864 г. выделен из калабарских бобов (*Faba calabarica*). Калабарские бобы - высушенные спелые плоды древовидного кустарника физостигмы ядовитой (*Physostigma venenosum*), произрастающей на берегах рек Западной Африки (Кала-бар - порт в Нигерии). Местные жители использовали бобы для шаманского суда («судилищные бобы»). В Европу калабарские бобы привез офицер английских колониальных войск в Африке Эдвард Даниэль в 1840 г. (впоследствии он стал профессором медицины в Эдинбургском университете). В 1872 г. установлена эффективность физостигмина как антидота при отравлении беленой. С 1877 г. физостигмин начали применять для лечения глаукомы. В 1932-1935 гг. для лечения миастении был предложен неостигмина метилсульфат.

В качестве лекарственных средств применяют только обратимые ингибиторы холинэстеразы. Неостигмина метилсульфат и его производное пиридо-стигмина бромид являются эфирами аминок спирта и карбаминовой кислоты ($H_2N-COOH$). Карбаминовая кислота устанавливает с эстеразным центром холинэстеразы связь, намного более прочную, чем связь ацетата молекулы ацетилхолина. Фермент освобождается от карбаминовой кислоты в течение 15-30 мин. Галантамин и ипидакрин взаимодействуют с анионным центром

холинэстеразы. Продолжительность действия обратимых ингибиторов -

3-4 ч.

Обратимые ингибиторы холинэстеразы представлены третичными и четвертичными аминами. К третичным аминам относятся:

► **галантамин** - алкалоид клубней подснежника Воронова (*Galanthus Woronowii*);

► **ипидакрин** - синтетическое производное хинолина, не только ингибирует холинэстеразу, но и уменьшает проводимость калиевых каналов нейронов, что препятствует выходу ионов калия и облегчает деполяризацию.

Обратимые ингибиторы - третичные амины хорошо всасываются в кровь при приеме внутрь, ингибируют холинэстеразу в ЦНС и периферических синапсах.

Ингибиторы холинэстеразы - четвертичные амины:

► **неостигмина метилсульфат** - упрощенный аналог физостигмина, карба-мат, оказывает сильное, быстро наступающее и непродолжительное действие;

► **пиридостигмина бромид** - производное неостигмина с длительным эффектом.

Четвертичные амины плохо проникают через мембраны, не проникают через ГЭБ, слабо влияют на функции холинергических синапсов внутренних органов и вегетативных ганглиев, значительно улучшают нервно-мышечную передачу.

Ингибиторы холинэстеразы не только тормозят каталитическую активность холинэстеразы, но и прямо активируют или сенситизируют холиноре-цепторы, облегчают выделение ацетилхолина из холинергических окончаний. Селективная активация холинорецепторов проявляется после

денервации органов и перерождения холинергических окончаний. Галантамин, неостигмина метилсульфат и пиридостигмина бромид преимущественно активируют н-холинорецепторы.

Деполаризация пресинаптической мембраны под влиянием избытка ацетилхолина создает антидромные потенциалы к мотонейронам спинного мозга, что сопровождается фасцикуляцией (от лат. *fasciculus* - пучок мышечных волокон) - сокращением моторных единиц скелетных мышц.

ЭФФЕКТЫ И ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

Действие ингибиторов холинэстеразы на глаз аналогично эффектам м-холиномиметиков, но сильнее и продолжительнее. Ингибиторы холинэстеразы вызывают миоз, спазм аккомодации, уменьшают внутриглазное давление. Галантамин оказывает на глаз сильное раздражающее действие.

Резорбтивное действие ингибиторов холинэстеразы зависит от алгебраической суммы эффектов активации ацетилхолином м- и н-холинорецепторов. Третичные амины вызывают накопление ацетилхолина в ЦНС.

- Центральные эффекты: улучшение памяти и способности к обучению, активация моторики.
- Мускариноподобные эффекты: угнетение сердечной деятельности, артериальная гипотензия, сокращение гладких мышц, повышение секреторной функции желез.
- Никотиноподобные эффекты: активация парасимпатических и симпатических ганглиев, мозгового слоя надпочечников (выброс адреналина и норадреналина), увеличение тонуса и сократительной активности скелетных мышц.

Влияние ингибиторов холинэстеразы на сердечно-сосудистую систему зависит от индивидуальных особенностей организма. Чаще всего они уменьшают ЧСС и АД, нарушают атриовентрикулярную проводимость. Эти эффекты обусловлены действием ацетилхолина на M_2 -холинорецепторы сердца и н-холинорецепторы парасимпатических ганглиев. Третичные амины активируют центр блуждающего нерва в продолговатом мозге. Реже ингибиторы холинэстеразы вызывают тахикардию и повышают АД вследствие активации ацетилхолином н-холинорецепторов симпатических ганглиев и мозгового слоя надпочечников.

Ингибиторы холинэстеразы применяют при ослабленной функции холинергических синапсов.

Заболевания нервной системы

Третичные амины с центральным холиномиметическим действием галантамин и ипидакрин оказывают лечебное действие при заболеваниях ЦНС воспалительного и дегенеративного характера: полиневрите, параличах и парезах у больных полиомиелитом, энцефалитом, менингитом, детском церебральном параличе, после инсульта и травм мозга. Ингибиторы холинэстеразы устраняют торможение в пострадавших функциональных центрах и ускоряют включение компенсаторных механизмов мозга. Все ингибиторы холинэстеразы облегчают холинергическую передачу в нервно-мышечных синапсах. Галантамин применяют при деменции легкой или средней степени.

Миастения

Миастения - повышенная утомляемость и слабость скелетных мышц из-за нарушения нервно-мышечной передачи. Известны аутоиммунные и наследственные формы миастении.

В нервно-мышечных синапсах больных миастенией повышается активность ацетилхолинэстеразы, уменьшается на 70-90% количество н-холинорецепторов. Ацетилхолин утрачивает способность вызывать достаточную для сокращения мышцы деполаризацию сарколеммы.

У больных аутоиммунной миастенией образуются антитела к н-холинорецепторам скелетных мышц, хотя их титр в крови не коррелирует с тяжестью заболевания. Антитела при участии системы комплемента повышают выделение протеолитических ферментов с последующим сегментарным некрозом мышечных волокон. Диагноз аутоиммунной миастении подтверждают с помощью неостигминовой пробы: у больных через 15-30 мин после внутримышечного

введения 1-2 мл 0,05% раствора неостигмина метилсульфата восстанавливаются мышечные функции. Наследственная миастения обусловлена мутациями генов н-холинорецептора или ацетилхолинэстеразы.

При миастеническом кризе возникают острые расстройства дыхания и глотания, иногда это состояние ведет к смерти. Провоцирующими факторами могут быть инфекционные заболевания, психоэмоциональный стресс, беременность, роды. При миастеническом кризе необходима ИВЛ.

Для лечения аутоиммунной миастении применяют ингибиторы холинэстеразы с прямым н-холиномиметическим действием галантамин, неостигмина метилсульфат и пиридостигмина бромид. Они увеличивают объем движений, мышечную силу, двигательную активность, жизненную емкость легких. Нежелательные мускариноподобные эффекты устраняют подкожным введением атропина. К мускариноподобному действию развивается привыкание, поэтому необходимость в атропине через какое-то время отпадает. Эффективность ингибиторов холинэстеразы возрастает при совместном применении с препаратами калия и калийсберегающими мочегонными средствами. Калий повышает синтез ацетилхолина.

При передозировке ингибиторов холинэстеразы развивается холинергический криз. Он проявляется спутанностью сознания, атаксией, слабостью скелетных мышц, мускариноподобными симптомами. Необходима экстренная дифференциальная диагностика миастенического и холинергического криза.

При наследственной миастении ингибиторы холинэстеразы неэффективны.

Атония гладких мышц

Ингибиторы холинэстеразы усиливают перистальтику пищевода, желудка, кишечника (в наибольшей степени - ободочной кишки), вызывают сокращение мочевого пузыря и матки. Эти эффекты обусловлены активацией ацетилхолином M_3 -холинорецепторов гладких мышц и н-холинорецепторов парасимпатических ганглиев в межмышечных сплетениях. Неостигмина метилсульфат и ипидакрин применяют при атонии пищевода, кишечника, мочевого пузыря и паралитической непроходимости кишечника.

Декураризация

Для устранения миопаралитического действия антидеполяризующих мио-релаксантов вводят внутривенно галантамин или неостигмина метилсульфат на фоне защиты м-холинорецепторов атропином.

Ингибиторы холинэстеразы противопоказаны при ирите, иридоциклите, брадикардии, стенокардии, органических заболеваниях сердца, выраженной артериальной гипотензии, тиреотоксикозе, бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, спастических состояниях и непроходимости кишечника, перитоните, подозрении на некроз участка кишечника, спазме желчевыводящих и мочевыводящих путей, тетании, эпилепсии, болезни Паркинсона, послеоперационном и гемодинамическом шоке, после недавно перенесенного инфаркта миокарда.

ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Фосфорорганические вещества (ФОВ) необратимо ингибируют холинэстеразу. Их применяют как боевые отравляющие вещества (зарин, зоман, табун), инсектициды и акарициды (карбофос, хлорофос, дихлофос, паратион, малатион). Первое ФОВ синтезировано в 1854 г. - на 10 лет раньше, чем был выделен физостигмин. Около 80% случаев интоксикации пестицидами приходится на отравление ФОВ, наиболее часто отравление вызывает паратион, менее токсичен малатион.

ФОВ попадают в организм через рот (небрежное хранение бытовых пестицидов, употребление овощей и фруктов, обработанных ядохимикатами), кожный покров (пребывание на складах пестицидов, случайное загрязнение одежды) и ингаляционно (неосторожное распыление пестицидов). ФОВ хорошо растворяются в липидах клеточных мембран и жировых депо. Всасывание начинается уже в полости рта, продолжается в желудке и кишечнике. Значительная часть молекул сорбируется на эндотелии сосудов, эритроцитах, депонируется в жировой ткани. Повторное поступление депонированного вещества в кровь вызывает рецидив интоксикации.

Паратион и малатион преобразуются в активные метаболиты - параоксон и ма-лаоксон. У млекопитающих и птиц эту реакцию катализируют монооксигеназы печени, у насекомых - другие, более активные ферменты.

Атом фосфора в составе ФОВ устанавливает с эстеразным центром холин-эстеразы очень прочную ковалентную связь, устойчивую к гидролизу. Активность фермента восстанавливается через несколько недель путем синтеза новых молекул.

Патогенез отравления ФОВ обусловлен необратимым ингибированием хо-линэстеразы. Значительное накопление ацетилхолина сопровождается перевозбуждением м- и н-холинорецепторов в ЦНС и периферических синапсах. ФОВ обладают также неантихолинэстеразными и нехолинергическими эффектами: сенсibiliзируют м-холинорецепторы, повышают выделение аце-тилхолина в нервно-мышечных синапсах, активируют перекисное окисление липидов, фосфорилируют ферменты.

При отравлении ФОВ возникают психомоторное возбуждение, дезориентация, панический страх, клонико-тонические судороги, генерализованная фас-цикуляция, усиливаются сухожильные рефлексы. Эти симптомы возбуждения сменяются комой с арефлексией и параличом скелетных мышц. Изменения функций сердечно-сосудистой системы могут проявляться как брадикардией, атриовентрикулярной блокадой и падением АД, так и тахикардией и артериальной гипертензией. Симптомы интоксикации со стороны сердечно-сосудистой системы зависят от соотношения активации м- и н-холинорецепторов различной локализации, выраженности гипоксии, степени угнетения сосудо-двигательного центра.

Зрачки сужены до размеров булавочной головки, при ярком освещении становятся еще более узкими. Миоз очень стойкий, сопровождается спазмом аккомодации, гиперемией конъюнктивы и болью в глазу. Постоянно возникают рвота, схваткообразная боль в животе, бурная перистальтика кишечника, непроизвольные дефекация и мочеиспускание, слезотечение, усиленное

слюноотделение, профузное потоотделение (больной «купается в собственном поту»).

Ведущий синдром при интоксикации ФОВ - дыхательные расстройства:

- ▶ ларингоспазм, бронхоспазм и бронхорея;
- ▶ паралич дыхательного центра;
- ▶ судороги дыхательных мышц с прекращением дыхания;
- ▶ паралич дыхательных мышц;
- ▶ отек легких, ателектаз, гнойный бронхит, пневмония.

При вдыхании аэрозолей и попадании на кожу ФОВ преимущественно нарушают зрение и вызывают потливость, при приеме внутрь вызывают ано-рексию, рвоту, усиленное слюноотделение, спазм кишечника, диарею. Для подтверждения диагноза определяют концентрацию ФОВ и активность бути-рилхолинэстеразы в плазме.

Осложнения интоксикации: метаболический ацидоз, расстройства микроциркуляции, токсический шок, токсический гепатит, почечная недостаточность. Смерть может наступить в различные сроки - от 5 мин до суток после поступления ФОВ.

Неотложная помощь при интоксикации ФОВ включает ряд мероприятий.

▶ Выполнение мероприятий и введение лекарственных средств для ликвидации состояний, представляющих непосредственную угрозу жизни пострадавшего: введение атропина, интубация трахеи, аспирация содержимого дыхательных путей, ИВЛ, оксигенотерапия, купирование судорог, сосудистого коллапса и аритмии.

▶ Удаление, связывание и инактивация невсосавшегося яда: промывание желудка, введение энтеросорбентов, слабительных средств, сифонная клизма, обработка кожи раствором натрия гидрокарбоната.

- Инфузионная терапия: вливание кровезамещающих растворов, эритро-цитарной массы, коррекция кислотно-основного равновесия.
- Ускорение элиминации яда: форсированный диурез, гемосорбция, гемодиализ, перитонеальный диализ.
- Уменьшение тяжести отравления и профилактика осложнений: введение блокаторов кальциевых каналов, антигипоксантов, антиоксидантов, витаминных средств, гепатопротекторов, антибиотиков, иммуностимуляторов.

Наибольшее значение имеет защита перевозбужденных м-холинорецепторов с помощью физиологического прямого неконкурентного антагониста атропина .

При первых признаках интоксикации (возбуждении, миозе, потливости, слюнотечении) атропин вводят подкожно по 2-3 мл 0,1% раствора. Если симптомы отравления не проходят, атропин вводят повторно в тех же дозах. При более тяжелой интоксикации (сопорозном или коматозном состоянии, судорогах, бронхоспазме и бронхорее) вливают внутривенно 3 мл 0,1% раствора атропина. Затем инъекции повторяют по 1-3 мл каждые 5-10 мин до полного исчезновения бронхореи и расширения зрачков. За сутки средняя доза атропина достигает 50 мг (высшая разовая доза - 1 мг, высшая суточная доза - 3 мг). В последующие 2-3 дня проводят поддерживающую атропинизацию, иногда она требуется в течение недель. При значительных нарушениях бронхиальной проходимости дополнительно необходима ингаляция м-холиноблокаторов - ипратропия бромид или тиотропия бромид.

Седативный анксиолитик диазепам применяют для купирования психотических реакций и судорог. Блокаторы кальциевых каналов верапамил, нифедипин и дил-тиазем тормозят зависимое от ионов кальция выделение ацетилхолина, оказывают антиоксидантное, нейро- и кардиопротективное действие, улучшают микроциркуляцию.

При длительном контакте с ФОВ возможно хроническое отравление. Оно проявляется полиневритом, вялым параличом конечностей, сменяемым спастическим параличом. Причина неврологических расстройств - набухание, распад и вторичная демиелинизация периферических нервов, дегенерация проводящих путей спинного мозга. Особенно опасны триарилфосфаты и фторсодержащие алкилфосфаты. В годы сухого закона тысячи американцев погибли от паралича дыхательных мышц, став жертвами подпольных алкогольных напитков на основе малайского имбиря, загрязненного трифторкрезилфосфатом.

Глава 17 М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

М-холиноблокаторы по конкурентному механизму препятствуют действию медиатора ацетилхолина и лекарственных средств, активирующих м-холинорецепторы. Они намного легче ослабляют действие м-холиномиметиков, чем эффекты эндогенного ацетилхолина.

Конкурентный антагонизм с м-холиномиметиками носит односторонний характер, так как аффинитет холиноблокаторов к рецепторам в сотни и тысячи раз превышает аффинитет холиномиметиков. Эффекты холиноми-метиков легко устраняются холиноблокаторами, но после введения холиноблокаторов холиномиметики не оказывают фармакологического действия. Наиболее активные средства блокируют 50% м-холинорецепторов в концентрации 1 нг/мл.

М-холиноблокаторы, нарушая функции холинергических синапсов, вызывают дисбаланс медиаторных систем: блокируют функции парасимпатической нервной системы и становятся причиной преобладания симпатических эффектов.

М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Применение м-холиноблокаторов в медицинской практике началось с лекарственных средств растительного происхождения. Они являются третичными аминами и проникают в ЦНС.

Атропин представляет собой рацемическую смесь алкалоидов: фармакологически активного L-гиосциамина и инертного D-гиосциамина (в процессе выделения оба изомера смешиваются с образованием оптически неактивного атропина).

Гиосциамин образуется в растениях семейства пасленовых: ягодах и корнях красавки (*Atropa belladonna*), семенах дурмана (*Datura stramonium*), листьях и корнях белены (род *Hyoscyamus*). Красавке латинское название дал Карл Линней (1707-1778). Слово *atropa* соответствует имени древнегреческой богини судьбы - мойры Атропос (Неотвратимой), перерезавшей нити жизни. Итальянское слово *belladonna* переводится как «красивая женщина» и отражает обычай итальянцев эпохи Возрождения закапывать в глаза сок красавки, так как широкие, блестящие зрачки считались признаком красоты (в настоящее время атропин с аналогичной целью используют фотомодели).

В 1831 г. Мейн выделил D, L-гиосциамин (атропин) из растений. В 1867 г. было установлено, что атропин ослабляет действие блуждающего нерва на

сердце.

Атропин представляет собой эфир аминспирта тропина и троповой кислоты. Тропин проявляет свойства слабого м-холиномиметика, а присоединение липофильного фрагмента троповой кислоты превращает его в сильный м-холиноблокатор. Атропин обратимо, но длительно блокирует анионный центр м-холинорецепторов, а также связывается с другими участками этих рецепторов.

Атропину по фармакологическому действию близок скополамин - алкалоид белены, дурмана индийского (*Datura innoxia*) и мандрагоры (род *Mandragora*). Он представляет собой L-гиосцин - эфир аминспирта скопина (тропин с кислородным мостиком между атомами углерода) и троповой кислоты.

Алкалоид **платифиллин** выделен из крестовника плосколистного (*Senecio platyphylloides*), является производным гелиотрида.

Местное действие на глаз

Атропин, блокируя м₃-холинорецепторы глаза, расслабляет круговую мышцу радужки и цилиарную (аккомодационную) мышцу. При применении атропина в глазных каплях возникает ряд эффектов:

- ▶ максимальное расширение зрачков (мидриаз) в результате паралича круговой мышцы и преобладания тонуса ее антагониста - радиальной мышцы;
- ▶ светобоязнь (фотофобия);
- ▶ повышение внутриглазного да
- ▶ вления - при расширении зрачков радужка становится толстой и закрывает угол передней камеры глаза, что затрудняет отток внутриглазной жидкости;
- ▶ паралич аккомодации (искусственная дальнозоркость, или циклопле-гия) - расслабленная цилиарная мышца натягивает циннову связку и капсулу хрусталика, хрусталик становится плоским, его преломляющая сила уменьшается, четкое изображение получается только при рассматривании далеко расположенных объектов.

Атропин в глазных каплях расширяет зрачки в течение 7-10 дней, вызывает паралич аккомодации длительностью 8-12 дней. При системном применении повышает внутриглазное давление у больных закрытоугольной глаукомой и людей с мелкой передней камерой.

В офтальмологии атропин применяют для лечения ирита (воспаления радужной оболочки), иридоциклита (сочетанного воспаления радужной оболочки и цилиарного тела) и подбора очков. При ирите и иридоциклите атропин вызывает:

- ▶ химическую иммобилизацию радужки вследствие максимального расширения зрачков и утраты их реакции на свет;
- ▶ терминальную анестезию по типу действия кокаина (тропин по химической структуре близок компоненту кокаина экгонину);
- ▶ уплощение хрусталика с увеличением расстояния между ним и воспаленной радужкой, что предупреждает возникновение задней синехии.

При подборе очков атропин используют для исключения аккомодационной функции хрусталика и определения истинной рефракции глаза. При длительном применении атропин может вызывать боль в глазу, гиперемия, отек век и конъюнктивы.

Для осмотра глазного дна предпочитают лекарственные средства, вызывающие непродолжительный мидриаз, - м-холиноблокатор тропикамид, адrenomиметик фенилэфрин. У людей, страдающих болезнью Альцгеймера, тропикамид расширяет зрачки сильнее, чем у здоровых лиц. Это обусловлено гиперчувствительностью м-холинорецепторов и может использоваться как диагностический тест.

Резорбтивное действие

Действие на центральные м-холинорецепторы. Атропин в терапевтических дозах активирует дыхательный центр и центр блуждающего нерва и мало влияет на другие отделы ЦНС. В токсических дозах вызывает беспокойство, раздражительность, дезориентацию, яркие, устрашающие зрительные галлюцинации, бред, клонико-тонические судороги. Центральные эффекты платифиллина ограничиваются умеренным угнетением сосудодвигательного центра.

Действие на периферические м-холинорецепторы. Эффекты атропина развиваются в определенной последовательности. В первую очередь нарушаются функции, в наибольшей степени зависящие от парасимпатической регуляции.

Атропин тормозит секреторную функцию потовых, слезных, слюнных, бронхиальных желез, вызывает мидриаз, паралич аккомодации (блокирует m_3 -холинорецепторы) и тахикардию (блокирует m_2 -холинорецепторы). Затем расслабляет гладкие мышцы бронхов, кишечника, мочевого пузыря и в последнюю очередь уменьшает секрецию муцина, пепсина и хлороводородной кислоты в желудке (блокирует m_3 -холинорецепторы).

Атропин увеличивает ЧСС и потребность миокарда в кислороде, улучшает атриовентрикулярную проводимость. Тахикардия наиболее выражена при исходно высоком тоне блуждающего нерва у взрослых (прирост на 35-40 сокращений в минуту). Атропин может не повышать ЧСС при низком парасимпатическом тоне с частым пульсом у детей и стариков. Атропин незначительно увеличивает систолическое и мало влияет на диастолическое АД, ослабляет сосудорасширяющий эффект ацетилхолина вследствие блокады внесинаптических m_3 -холинорецепторов эндотелия.

Платифиллин слабее атропина влияет на функции сердца и экзокринных желез, но намного сильнее расслабляет гладкие мышцы, так как помимо м-холиноблокирующего действия обладает миотропным спазмолитическим эффектом.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

Синтетические м-холиноблокаторы имеют химическое строение четвертичных (метоциния йодид, ипратропия, тиотропия и умеклидиния бромиды,

тровентол, тропия хлорид) и третичных (оксибутинин, пирензепин) аминов. Все эти средства плохо проникают через ГЭБ.

Метоциния йодид - диметиламиноэтиловый эфир бензиловой кислоты, сильнее атропина тормозит секреторную функцию желез и уменьшает тонус гладких мышц, но в меньшей степени способен вызывать тахикардию, расширять зрачки и ослаблять аккомодацию.

Ипратропия бромид - четвертичное производное тропина, при вдыхании в форме аэрозоля и раствора почти не всасывается в кровь со слизистой оболочки бронхов (90% дозы больные проглатывают). Вызывает селективный бронхоспазмолитический эффект, в отличие от атропина не нарушает мукоцилиарный клиренс.

Тиотропия бромид - четвертичное производное скопина, аналогично ипратропия бромиду не всасывается в кровь со слизистой оболочки бронхов. Применяют для ингаляций в форме порошка и раствора. Блокирует преимущественно m_1 -холинорецепторы интрамуральных парасимпатических ганглиев в бронхах и m_3 -холинорецепторы бронхиальных гладких мышц и желез. Препятствует пролиферации гладких мышц, ремоделированию и фиброзу бронхов за счет уменьшения экспрессии эндотелина-1 в фибробластах.

Умеклидиния бромид - четвертичное производное хинуклидина, применяют ингаляционного в форме порошка и раствора, длительно задерживается в бронхах и оказывает минимальное системное действие.

Трентал - отечественный аналог ипратропия бромида в аэрозоле, оказывает сильное бронхолитическое действие.

Оксибутинин и тропия хлорид уменьшают давление в мочевом пузыре и частоту сокращений детрузора, повышают эластичность мочевого пузыря, сдерживают позывы на мочеиспускание. Принимают внутрь при гиперактивном типе нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, недержании мочи после урологических операций, ночном энурезе и недержании мочи у детей старше 5 лет.

Пирензепин - трициклическое соединение бензодиазепина (по структуре близок антидепрессанту имипрамину). Селективно блокирует M_1 -холино-рецепторы, нарушает проведение потенциалов действия в интрамуральных парасимпатических ганглиях и выделение гистамина энтерохромаффинопо-добными клетками слизистой оболочки желудка. Уменьшает секрецию хлористоводородной кислоты, не подавляет продукцию нейтральной слизи; оказывает гастропротективное действие, так как тормозит протеолитические процессы в эпителии, улучшает кровоснабжение и регенерацию слизистой оболочки желудка. Пирензепин принимают внутрь при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

ПРИМЕНЕНИЕ М-ХОЛИНОБЛОКАТОРОВ Применение в анестезиологии

При наркозе атропин тонизирует дыхательный центр, оказывает противорвотное действие, препятствует брадикардии и остановке сердца, подавляет

секрецию слюны, бронхиальной и ларингеальной слизи, уменьшает риск развития бронхоспазма и рефлекторного ларингоспазма.

В современной анестезиологии м-холиноблокаторы назначают не часто, так как новые наркотические средства не повышают секреторную функцию желез и редко вызывают остановку сердца. Рекомендуется внутримышечное введение атропина перед оперативным вмешательством у детей младшего возраста, при операциях на ротовой полости, если выражено слюноотделение, при проведении фибробронхоскопии для уменьшения секреции бронхиальной слизи. Атропин вливают в вену для профилактики остановки сердца после введения деполяризующего миорелаксанта суксаметония йодида, при инструментальном раздражении рефлексогенных зон, а также во время наркоза галотаном. Следует учитывать, что атропин может вызывать значительную тахикардию и тахиаритмию. Метопин йодид принимают внутрь перед операцией, чтобы уменьшить секрецию слюны и бронхиальной слизи.

Аритмии

Атропин применяют при синусовой брадикардии и атриовентрикулярной блокаде. При назначении атропина больным инфарктом миокарда требуется особая осторожность из-за опасности возникновения тахикардии и повышения кислородного запроса миокарда.

Хроническая обструктивная болезнь легких

Патогенез хронической обструктивной болезни легких в значительной степени обусловлен повышением тонуса блуждающего нерва, поэтому м-холиноблокаторы более эффективны при этом заболевании, чем при бронхиальной астме. Применяют ингаляционно трентал, ипратропия, тиотропия и умеклидиния бромиды. Бронхолитический эффект ипратропия бромида и трентала развивается через 30 мин после ингаляции и продолжается 6 ч, тиотропия бромид расширяет бронхи медленнее (максимальный эффект наступает спустя 1,5-2 ч после ингаляции), но действуют более длительно (в течение 24 ч). Умеклидиния бромид расширяет бронхи спустя 15 мин в течение 24 ч.

Спазм гладкой мускулатуры

М-холиноблокаторы расслабляют гладкие мышцы при почечной колике, пилороспазме и спастической непроходимости кишечника, но мало влияют на тонус желчевыводящих путей при печеночной колике. При спастических состояниях применяют платифиллин, метопин йодид или

атропин с одновременным введением опиоидных анальгетиков. Экстракт красавки входит в состав таблеток бесалол*, применяемых при кишечных расстройствах.

М-холиноблокаторы противопоказаны при глаукоме, тахикардии, атонии кишечника, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, сопровождающейся нарушением мочеиспускания. Атропин не применяют так-

же при хронической сердечной недостаточности, ИБС, митральном стенозе, рефлюксэзофагите.

ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ АТРОПИНОМ

Летальная доза атропина для взрослых составляет 100 мг, для детей - 10 мг (2-3 ягоды красавки). Интоксикация возникает при случайном употреблении растений семейства пасленовых, передозировке атропина, в том числе при местном применении в глазных каплях.

В клинической картине отравления различают стадии возбуждения и угнетения. В стадии возбуждения возникают:

- ▶ возбуждение ЦНС - дезориентация, галлюцинации, бред («белены объелся»), клонико-тонические судороги, одышка;
- ▶ ослабление секреторной функции желез - сухость кожи, сухость во рту, глотке и гортани, затруднение жевания и глотания, афония (беззвучный голос из-за высыхания голосовых связок), стоматит, жажда;
- ▶ расслабление гладких мышц - максимальное расширение зрачков, паралич аккомодации, диплопия, задержка мочеиспускания и дефекации.

Температура тела у пострадавших повышена (у детей до 42 °С) из-за нарушения теплоотдачи испарением пота. Компенсаторно расширяются сосуды кожи, что увеличивает радиацию тепла. Кожа лица, шеи, груди гиперемизована, покрыта сыпью. ЧСС достигает 160-190 в минуту («скачущий пульс»), характерны желудочковые экстрасистолы, ишемия миокарда, умеренная артериальная гипертензия.

Для стадии угнетения характерны амнезия, кома, паралич дыхательного центра, сосудистый коллапс на фоне продолжающейся блокады периферических м-холинорецепторов. У детей отравление начинается сразу со стадии угнетения. Осложнения интоксикации - ателектаз, пневмония, токсический полиневрит, энцефалит, глубокие расстройства интеллекта и памяти.

Принципы лечения отравления атропином

- ▶ Стабилизация состояния больного - интубация трахеи, ИВЛ, купирование психотических симптомов и судорог с помощью седативных анксио-литиков, влажные обертывания.
- ▶ Повторное медленное внутривенное введение обратимого ингибитора холинэстеразы - галантамина (физиологический прямой неконкурентный антагонист).
- ▶ Удаление невсосавшегося яда - промывание желудка с активированным углем.
- ▶ Симптоматическая терапия.

Глава 18 ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ

Ганглиоблокаторы препятствуют действию ацетилхолина на нейрональные н-холинорецепторы симпатических и парасимпатических ганглиев, мозгового слоя надпочечников и каротидной ветви языкоглоточного нерва, но не влияют на эволюционно более древние н-холинорецепторы скелетной мускулатуры.

Наиболее активные ганглиоблокаторы - четвертичные симметричные би-саммонийные соединения с расстоянием между катионными головками 0,6- 0,7 нм, или 5-6 атомов углерода. Они блокируют анионные центры двух соседних н-холинорецепторов или два анионных центра одного холинорецептора (один из этих центров не взаимодействует с ацетилхолином).

Ганглиоблокаторы вызывают фармакологическую денервацию внутренних органов, так как одновременно блокируют симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы. Эффекты зависят от преобладающего вегетативного влияния на функции соответствующего органа (табл. 18.1).

Механизм гипотензивного действия ганглиоблокаторов обусловлен блокадой н-холинорецепторов симпатических ганглиев и мозгового слоя надпочечников. Ганглиоблокаторы расширяют артерии и вены и вызывают выраженную ортостатическую гипотензию, расслабляют прекапиллярные сфинктеры, улучшают кровообращение и микроциркуляцию в органах. Уменьшают пред-нагрузку (расширяют вены) и постнагрузку (расширяют артерии) на сердце. После инъекции ганглиоблокаторов больные должны 2-2,5 ч лежать во избежание ортостатического коллапса.

Ганглиоблокаторы вызывают умеренную тахикардию в результате блокады парасимпатических сплетений в сердце. Тахикардия является также рефлекторной реакцией на артериальную гипотензию и уменьшение венозного возврата крови, компенсирует гипотензивный эффект.

Ганглиоблокаторы, нарушая передачу потенциалов действия в парасимпатических ганглиях, расслабляют гладкие мышцы бронхов, кишечника, желче-и мочевыводящих путей, тормозят секреторную функцию потовых, слезных, слюнных, бронхиальных желез, уменьшают секрецию желудочного сока и сока поджелудочной железы. Улучшают регенерацию слизистой оболочки желудка.

Ганглиоблокаторы редко применяют в клинической практике из-за недостаточно селективного действия. При артериальной гипертензии предпочитают антигипертензивные средства с селективным влиянием на регуляцию АД. Сохранил значение **азаметония бромид**. Его вливают внутривенно при гипертоническом кризе, отеке легких и для управляемой гипотензии при операциях на сосудах и органах с богатым кровоснабжением. После введения азаметония бромида оперируемую область приподнимают. Кровь вследствие

Таблица 18.1. Доминирующее влияние отделов вегетативной нервной системы на функции внутренних органов и эффекты ганглиоблокаторов

Органы	Доминирующее влияние	Эффекты ганглиоблокаторов
Артериолы	Симпатическое (адренергическое)	Расширение, уменьшение артериального давления и постнагрузки, улучшение
Вены	Симпатическое (адренергическое)	Расширение, ортостатическая гипотензия, венозное депонирование крови, уме
Сердце	Парасимпатическое (холин- ергическое)	Тахикардия
Радужная оболочка	Парасимпатическое (холин- ергическое)	Расширение зрачков
Цилиарная мышца	Парасимпатическое (холин- ергическое)	Ослабление аккомодации
Желудок, кишечник	Парасимпатическое (холин- ергическое)	Уменьшение тонуса и торможение перистальтики, запор, подавление секретор
Мочевой пузырь	Парасимпатическое (холин- ергическое)	Задержка мочи
Слюнные железы	Парасимпатическое (холин- ергическое)	Сухость во рту

Потовые железы	Симпатическое (холинергическое)	Сухость кожи

орто статических явлений скапливается в нижележащих областях, а ее поступление в сосуды операционного поля уменьшается. Кровопотеря становится меньше. Азаметония бромид вводят также внутримышечно при облитерирующих заболеваниях периферических артерий.

Глава 19 МИОРЕЛАКСАНТЫ

Миорелаксанты взаимодействуют с н-холинорецепторами скелетных мышц и вызывают обратимый паралич скелетной мускулатуры. Их применяют в анестезиологии, хирургии, травматологии. Введение миорелаксантов позволяет выполнить хирургическую операцию без глубокой анестезии, опасной из-за нарушений деятельности дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Антидеполяризующие миорелаксанты имеют историческое название - «кура-реподобные средства».

Кураре - стрельный яд индейцев Ориноко и Амазонки, смесь соков и экстрактов деревьев *Strychnos toxifera* (токсиферины) и *Chondrodendron tomentosum* с добавлением яда змей. Действующее вещество кураре - алкалоид D-тубо-курарин .

Приготовлением кураре занимались колдуны, и этот процесс был веками овеян тайной. В конце XVI в. кураре был доставлен из Америки в Европу. После исследований немецкого путешественника и естествоиспытателя Александра Гумбольдта (1805) начался поиск растений - продуцентов кураре.

Механизм действия кураре был установлен в опытах Клода Бернара (1851) и Евгения Венцеславовича Пеликана (1857). Один из основоположников экспериментальной фармакологии К. Бернар провел несколько экспериментов, демонстрирующих принцип действия кураре.

► У лягушки перевязывали артерию конечности, а затем вводили кураре. При этом развивался паралич всей мускулатуры тела, кроме конечности с перевязанным сосудом. Этот опыт доказывает, что кураре не угнетает ЦНС, а действует периферически.

► Нерв одного нервно-мышечного препарата помещали в раствор кураре, мышцу - в слабый раствор натрия хлорида, нерв другого нервно-мышечного препарата опускали в раствор натрия хлорида, мышцу - в раствор кураре. Раздражение нерва, помещенного в раствор кураре, вызывало сокращение мышцы, находившейся в растворе натрия хлорида. Напротив, раздражение нерва, погруженного в раствор натрия хлорида, не сопровождалось сокращением мышцы, омываемой раствором кураре. Прямое электрическое раздражение этой мышцы вызывало обычный сократительный акт. В этом опыте было установлено, что кураре не нарушает проведения потенциалов действия по двигательным нервам, не изменяет сократительной функции мышечных волокон, но угнетает нервно-мышечную передачу.

В XX в. идея К. Бернара была подтверждена с помощью методов флюоресцентной и электронной микроскопии, микроэлектродной регистрации, локальной фиксации одиночных потенциалов ионных каналов.

Применение миорелаксантов в анестезиологии началось в 1942 г., когда в Монреальском гомеопатическом госпитале анестезиологи Гарольд Гриффит и Джордж Джонсон использовали тубокурарина хлорид для потенцированного наркоза. Пер-

вый деполяризующий миорелаксант кратковременного действия - суксаметония йодид - был применен в 1949 г. Безопасное применение миорелаксантов стало возможным только после усовершенствования техники ИВЛ.

Миорелаксанты имеют строение четвертичных симметричных бисаммонийных соединений. По механизму действия их разделяют на две группы: ан-тидеполяризующие и деполяризующие миорелаксанты.

АНТИДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЕ МИОРЕЛАКСАНТЫ

Антидеполяризующие миорелаксанты (пахикураре) имеют жесткие молекулы с расстоянием между четвертичными атомами азота $1,0 \pm 0,1$ нм. В состав молекул входят гидрофобные ароматические и

гетероциклические радикалы (миорелаксанты являются производными бензилизохинолина или аммониевыми стероидами).

Механизм действия антидеполяризующих миорелаксантов - конкурентный антагонизм с ацетилхолином за связь с н-холинорецепторами скелетной мускулатуры. Миорелаксанты блокируют анионный центр рецепторов, а также образуют вандерваальсовы связи с участками рецептора, окружающими анионный центр. При блокаде н-холинорецепторов уменьшается частота открытия каналов для Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , но не изменяются проводимость одиночного канала и длительность его открытия. Миорелаксанты стабилизируют потенциал покоя в концевой пластинке и вызывают сначала мышечную слабость, затем вялый паралич мышц. В больших концентрациях прямо нарушают проводимость открытых ионных каналов.

Сведения о миорелаксантах приведены в табл. 19.1.

При введении антидеполяризующих миорелаксантов мышцы парализуются в определенной последовательности. Сначала расслабляются глазодвигательные мышцы, мышцы среднего уха, гортани, мимические и жевательные мышцы, мышцы пальцев рук и ног, затем - мышцы шеи, конечностей, туловища, в последнюю очередь - межреберные мышцы и диафрагма. Тонус мышц восстанавливается в обратном порядке.

Миорелаксанты не проникают в ЦНС. В 1947 г. американский анестезиолог Скотт Смит испытал на себе действие тубокурарина хлорида в дозе, превышающей в 2,5 раза терапевтическую дозу (дыхание поддерживалось с помощью ИВЛ). После введения миорелаксанта у испытуемого не регистрировались отклонения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), не развивалась аналгезия, не нарушились сознание, память, чувствительность, зрение, слух.

Синергисты антидеполяризующих миорелаксантов - средства для наркоза и лекарственные средства, объединенные названием «центральные миорелаксанты». К ним относятся седативные анксиолитики диазепам, феназепам*, агонист ГАМК_B-рецепторов баклофен, центральный н-холиноблокатор толперизон. Эти лекарственные средства угнетают базальные ганглии, гиппо-камп, спинной мозг (см. главу 28).

Миопаралитическое действие потенцируют также средства, препятствующие кальцийзависимому выделению ацетилхолина из нервных окончаний: антибиотики группы аминогликозидов, тетрациклин, линкомицин,

Таблица 19.1. Миорелаксанты

Миорелаксанты	Химическое строение	Паралич дыхательных мышц, мин		Полная продолжительность действия, мин	Относительная сила действия по отношению к тубокурарина хлориду ^{&#8472;}	Пути элимин
		время наступления	продол- житель- ность			
Антидеполяризующие миорелаксанты						
Длительного действия						
Пипекурония бромид	Аммониевый стероид	2-4	35-40	80-100	6	Гидролиз в пе- экреция с м
Средней продолжительности дейст вия						
Атракурия безилат	Бензилизо-хинолин	2-4	20-30	30-60	1,5	Неферментати инактивация,

						бутирил-холин плазмы, экскр
Цисатракурия безилат	Бензилизо- хинолин	2-4	20-30	30-40	4,5	Неферментативная инактивация, экскр мочой
Рокурония бромид	Аммониевый стероид	1-2	20-30	30-40	0,8	Гидролиз в печени экскреция с мочой
Деполаризирующие миорелаксанты						
Суксаметония йодид	Диацетилхолин	1-1,5	6-8	6-8		Гидролиз бутилхолинэстеразой крови экскреция мочой

полимиксин В, магния сульфат, местные анестетики, блокаторы кальциевых каналов.

Антагонистами антидеполяризующих миорелаксантов являются обратимые ингибиторы холинэстеразы с никотиноподобным действием: неостигмин-матилсульфат и галантамин. Они вызывают в нервно-мышечных синапсах накопление ацетилхолина, который вытесняет антидеполяризующие миорелаксанты из связи с н-холинорецепторами. Декураризацию проводят, когда объем вентиляции легких достигает 20-30% нормы. Действие большинства деблокирующих средств короче, чем миорелаксантов. Это создает опасность рекураризации с возвратом паралича дыхательной мускулатуры.

Сугаммадекс инактивирует аммониевый стероид средней продолжительности действия рокурония бромид. Сугаммадекс представляет собой модифицированный олигосахарид - γ -циклодекстрин. Состоит из 8 молекул глюкозы, объединенных в кольцеобразную структуру. При внутривенном введении сугаммадекс инкапсулирует рокуроний в липофильной полости и препятствует его взаимодействию с н-холинорецепторами. Действие сугаммадекса не изменяется на фоне наркоза. Он не влияет на гемодинамику, не вызывает послеоперационной тошноты и рвоты.

ДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЕ МИОРЕЛАКСАНТЫ

Представитель деполаризирующих миорелаксантов (лептокураре) - **суксаметоний йодид** (см. табл. 19.1). Этот четвертичный амин имеет линейную структуру двух соединенных молекул ацетилхолина (дихолиновый эфир янтарной кислоты) с расстоянием между атомами четвертичного азота 1,45 нм. Суксаметоний не образует гидрофобных связей с н-холинорецепторами, фиксируется мышечными волокнами в количестве, в 20 раз большем, чем антидеполяризующие миорелаксанты.

Суксаметоний активирует н-холинорецепторы и вызывает стойкую деполаризацию концевой пластинки скелетных мышц. Это препятствует проведению потенциалов действия. В первый момент после введения суксаметония возникает фасцикуляция мышц грудной клетки и живота, затем развивается вялый паралич.

Во время деполаризации мышцы теряют ионы калия, что может становиться причиной мышечной слабости и значительной гиперкалиемии. Гиперкалиемия угрожает остановкой сердца, особенно у больных ХСН, получающих сердечный гликозид дигоксин и мочегонные средства, а также при ожогах, травмах, рабдомиолизе, повреждении спинного мозга.

Фасцикуляция создает опасность микротравм. Через 10-12 ч после введения суксаметония появляется боль в мышцах. Этот нежелательный эффект предупреждают введением перед операцией седативного анксиолитика диазепама или антипсихотического средства дроперидола.

Паралич мускулатуры под влиянием суксаметония прогрессирует в следующем порядке: сначала парализуются мышцы шеи, рук, ног, туловища, затем - межреберные мышцы и диафрагма. Полностью не парализуется мимическая и жевательная мускулатура.

Таблица 19.2. Отличия антидеполяризующих и деполяризующих миорелаксантов

Показатели	Антидеполяризующие
Взаимодействие с тубокураина хлоридом, введенным предварительно	Синергизм
Взаимодействие с ингибиторами холинэстеразы	Антагонизм
Влияние на концевую пластинку скелетных мышц	Повышение порога деполяризации
Начальное сокращение скелетных мышц	Отсутствует
Влияние на денервированную скелетную мышцу	Отсутствует

Синергистами суксаметония являются ингибиторы холинэстеразы. Антагонистов для декураризации не существует.

В денервированной мышце суксаметоний, активируя н-холинорецепторы, вызывает сокращение. Этот эффект устраняют антидеполяризующие миоре-лаксанты. Отличия нервно-мышечного блока, вызываемого антидеполяризующими и деполяризующими миорелаксантами, приведены в табл. 19.2.

ПРИМЕНЕНИЕ МИОРЕЛАКСАНТОВ

Миорелаксанты вводят внутривенно:

- для расслабления мышц гортани и глотки, чтобы облегчить интубацию при ингаляционном наркозе и ИВЛ;
- при хирургических операциях под наркозом с ИВЛ (глубину наркоза можно ограничить исключением сознания и рефлексов).

Суксаметония йодид также вводят внутривенно и внутримышечно при столбняке, тяжелых судорожных припадках, перед электросудорожной терапией.

Для характеристики безопасности миорелаксантов введено понятие широты миопаралитического действия. Это диапазон доз, вызывающих эффекты от минимального (паралич мышц шеи и невозможность удерживать голову) до максимального (паралич дыхательных мышц). Для тубокураина хлорида широта миопаралитического действия составляет всего 1:1,7, для суксаметония - 1:1000.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ МИОРЕЛАКСАНТОВ

Антидеполяризующие миорелаксанты (преимущественно атракурия и цис-атракурия безилаты) вызывают выделение из тучных клеток гистамина, что может сопровождаться бронхоспазмом, бронхореей, повышенным слюноотечением и снижением АД.

Особенно опасные побочные эффекты возникают при введении деполяризующего миорелаксанта суксаметония йодида. Суксаметоний, проявляя свойства ганглиостимулятора, повышает АД, вызывает тахикардию или брадикардию. Он вызывает также спазм глазодвигательных мышц и сдавление глаза (противопоказан при операциях в офтальмологии и при травмах глаза).

Миопаралитический эффект суксаметония йодида у некоторых больных удлинняется до 3-5 ч. Причины пролонгированного действия - дефект бути-рилхолинэстеразы (псевдохолинэстеразы) или двойной блок. Недостаточная функция бутирилхолинэстеразы, гидролизующей суксаметоний, обусловлена

генетической аномалией и появлением атипичного фермента. Гидролиз сукса-метония ускоряют переливанием донорской крови с нормальной активностью фермента. При двойном блоке мышцы расслабляются повторно вследствие десенситизации н-холинорецепторов. Во второй фазе блока применяют ингибиторы холинэстеразы, хотя их антагонистический эффект выражен слабо.

Большую опасность представляет злокачественная гипертермия. Она развивается при введении суксаметония йодида на фоне наркоза у людей с генетической аутосомно-доминантной аномалией скелетных мышц. Частота злокачественной гипертермии у взрослых составляет 1 случай на 50 000 наркозов, у детей - 1 на 3 000-15 000.

Патогенез злокачественной гипертермии обусловлен мутацией (более 20 вариантов) гена, кодирующего риадиноновый рецептор первого типа (RyR₁). Этот рецептор образует домен в потенциалзависимых кальциевых каналах L-типа на внутренней стороне сарколеммы и в саркоплазматическом ретикулуме. При нарушении функции рецептора суксаметоний и ингаляционные наркотические средства группы газообразующих жидкостей прочно связываются с кальциевыми каналами и значительно удлиняют их открытое состояние. Ионы кальция в большом количестве поступают в саркоплазму и вызывают контрактуру скелетных мышц. Энергия не расходуется на мышечное сокращение, а выделяется в виде тепла. В избытке образуются лактат и углекислота.

Клинические симптомы злокачественной гипертермии:

- ▶ повышение температуры тела на 0,5 °C каждые 15 мин;
- ▶ ригидность скелетных мышц вместо расслабления, рабдомиолиз;
- ▶ тахикардия (140-160 в минуту), аритмия;
- ▶ частое дыхание;
- ▶ метаболический и дыхательный ацидоз;
- ▶ цианоз;
- ▶ гиперкалиемию;
- ▶ сердечная, почечная недостаточность, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови.

При злокачественной гипертермии необходимо проводить гипервентиляцию кислородом, купировать аритмию, ликвидировать ацидоз (натрия гидрокарбонат), гиперкалиемию [инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный) в растворе глюкозы*], увеличивать диурез (магнитол, фуросемид). Для охлаждения используют пузыри со льдом, лаваж желудка, мочевого пузыря и даже перитонеального пространства (если вскрыта брюшная полость) ледяным физиологическим раствором, вводят внутривенно несколько литров охлажденного до 4 °C изотонического раствора натрия хлорида. Охлаждение прекращают при достижении температуры тела 38 °C.

Для диагностики предрасположенности к злокачественной гипертермии применяют методы фармакогенетики и галотан-кофеиновый тест *in vitro*¹.

¹ В инкубационную жидкость биоптата скелетной мышцы добавляют галотан и кофеин в различных концентрациях и измеряют силу мышечного сокращения после электростимуляции.

Миорелаксанты (особенно антидеполяризующие) противопоказаны при миастении. Применение миорелаксантов у людей с начальными, стертыми формами миастении сопровождается длительной остановкой дыхания. Сукса-метония йодид противопоказан при нетравматическом рабдомиолизе, травмах глаз, операциях в офтальмологии, повреждении спинного мозга с параили тетраплегией, детям до 9 лет.

БОТУЛИНИЧЕСКИЙ ТОКСИН ТИПА А

Ботулинический токсин типа А вырабатывает анаэробная бактерия *Clostridium botulinum*. Он является своеобразным миорелаксантом, так как при введении в поперечнополосатые мышцы вызывает локальный вялый паралич. Можно подобрать такую дозу ботулинического токсина типа А, в которой

он расслабляет мышцы, уменьшает или полностью прекращает их патологическую активность, но существенно не влияет на выполнение активных движений.

Ботулинический токсин типа А представляет собой полипептид с молекулярной массой 150 кДа, состоит из тяжелой (100 кДа) и легкой (50 кДа) цепей, связанных дисульфидными мостиками. В нейронах дисульфидные связи разрываются с разделением цепей.

Ботулинический токсин типа А нарушает выделение ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах. Тяжелая цепь обеспечивает поступление токсина в аксо-плазму окончания двигательного нерва. Легкая цепь вызывает лизис белков в месте контакта синаптических везикул с пресинаптической мембраной.

При введении ботулинического токсина типа А компенсаторно ускоряются рост терминалей аксона и формирование новых синапсов вблизи заблокированного синапса (спрутинг). Зона иннервации концевой пластинки нервно-мышечного синапса расширяется уже в первые сутки после инъекции. После того как выделение ацетил-холина возобновляется, спрутинг подвергается постепенному регрессу.

Выделение трофических факторов, депонированных совместно с ацетилхолином, не нарушается, поэтому даже при повторных инъекциях ботулинического токсина типа А не развивается полная атрофия поперечнополосатых мышц.

Ботулинический токсин типа А уменьшает возбудимость α -мотонейронов спинного мозга и двигательных центров головного мозга. В ЦНС он проникает путем ретроградного аксонального транспорта после захвата через пресинаптическую мембрану нервно-мышечных синапсов.

Анальгетическое действие ботулинического токсина типа А обусловлено меньшим сдавлением сосудов и афферентных волокон А и С в расслабленных мышцах и уменьшением гипервозбудимости ноцицептивных нейронов в спинальных ганглиях, задних рогах спинного мозга, ядре и ганглиях тройничного нерва. В головном и спинном мозге ботулинический токсин типа А тормозит выделение медиаторов боли - глутаминовой кислоты, кальцитонин-генсвязанного пептида, субстанции Р, повышает выделение энкефалинов и β -эндорфина.

Для медицинских целей ботулинический токсин типа А получают методом культивирования *Clostridium botulinum* с последующими ферментацией, очисткой, кристаллизацией и лиофилизацией. В состав препаратов ботулинического токсина типа А входит гемагглютинин. Он предохраняет токсин от протеолиза и уменьшает

проникновение в окружающие ткани. Активность ботулинического токсина типа А оценивают методом биологической стандартизации.

Лиюфилизированный ботулинический токсин типа А растворяют в изотоническом растворе натрия хлорида и вводят внутримышечно. Дозу выбирают в зависимости от объема и массы поврежденных мышц и желаемой степени их расслабления. Точность введения в глубокие или мелкие мышцы контролируют методом электромиографии.

Ботулинический токсин типа А применяют при спастических заболеваниях поперечнополосатых мышц, таких как:

- ▶ блефароспазм (наильственное сокращение мускулатуры вокруг глаз);
- ▶ спастическая кривошея;
- ▶ спастичность мышц рук после перенесенного ишемического инсульта;
- ▶ спастичность и болевой синдром при детском церебральном параличе. Ботулинический токсин типа А улучшает приживление кожно-мышечных

лоскутов при реконструктивных операциях на лице и голове, эффективен при первичном локальном гипергидрозе (потовые железы получают холинергическую иннервацию). В косметологии его вводят для разглаживания гиперкинетических мимических складок (морщин) лица и шеи и профилактики появления грубых рубцов после операций и ранений лица. Действие ботулинического токсина типа А сохраняется на протяжении 2-6 мес.

Отсутствие лечебного эффекта ботулинического токсина типа А обусловлено инаktivацией антителами (IgG) как к самому токсину, так и к гемагглютнину.

Побочные эффекты имеют местный характер и проявляются избыточным расслаблением мышц, расположенных близко к месту инъекции, а также кожными изменениями и болью. Они проходят в течение нескольких дней. Больные субъективно могут ощущать общую слабость. Не исключена опасность аллергических реакций.

Ботулинический токсин типа А противопоказан при миастении, боковом амиотрофическом склерозе (БАС), лечении антибиотиками группы амино-гликозидов, беременности. Грудное вскармливание необходимо прекратить на 2 сут после инъекции.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

1. Эффекты активации α_1 -адренорецепторов - это:

- 1) сокращение радиальной мышцы радужки;
- 2) сокращение круговой мышцы радужки;
- 3) сужение сосудов кожи, слизистых оболочек и органов брюшной полости;
- 4) уменьшение АД;
- 5) ослабление перистальтики желудка и кишечника.

2. Эффекты активации β_1 -адренорецепторов - это:

- 1) повышение ЧСС;
- 2) уменьшение атриовентрикулярной проводимости;
- 3) повышение потребности сердца в кислороде;
- 4) стимуляция секреции ренина;
- 5) уменьшение АД.

3. Эпинефрин:

- 1) суживает сосуды кожи, слизистых оболочек и органов брюшной полости;
- 2) при внутривенном введении повышает АД с последующим его снижением;
- 3) при внутривенном введении повышает АД без фазы снижения;
- 4) вызывает гипогликемию;
- 5) расширяет бронхи.

4. β_2 -адреномиметики:

- 1) значительно увеличивают ЧСС;
- 2) расширяют бронхи;
- 3) повышают дренажную функцию мерцательного эпителия бронхов;
- 4) препятствуют выделению медиаторов воспаления и аллергии в бронхах;
- 5) суживают коронарные сосуды.

5. Антиангинальное действие β -адреноблокаторов обусловлено:

- 1) расширением коронарных сосудов;
- 2) уменьшением кислородного запроса миокарда;
- 3) ограничением окисления в сердце свободных жирных кислот;

- 4) укорочением диастолы;
- 5) улучшением коллатерального кровообращения в сердце.
6. При активации m_2 -холинорецепторов:
 - 1) расширяются бронхи;
 - 2) уменьшается ЧСС;
 - 3) уменьшается атриовентрикулярная проводимость;
 - 4) ослабляются сокращения желудочков сердца;
 - 5) ослабляются сокращения предсердий.
7. При активации m_3 -холинорецепторов:
 - 1) возникает миоз;
 - 2) возникает тахикардия;
 - 3) повышается тонус бронхов;
 - 4) усиливается перистальтика кишечника;
 - 5) уменьшается ЧСС.
8. Н-холинорецепторы локализованы в:
 - 1) мозговом слое надпочечников;
 - 2) сердце;
 - 3) вегетативных ганглиях;
 - 4) гладких мышцах;
 - 5) скелетных мышцах.
9. Атропин:
 - 1) тормозит секреторную функцию слюнных желез;
 - 2) повышает потоотделение;
 - 3) повышает атриовентрикулярную проводимость;
 - 4) повышает ЧСС;
 - 5) суживает бронхи.
10. Антагонисты антидеполяризующих миорелаксантов - это:
 - 1) неостигмина метилсульфат;
 - 2) средства для наркоза;
 - 3) азаметония бромид;
 - 4) сугаммадекс;
 - 5) галантамин.

Раздел IV ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ Глава 20

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ НАРКОЗНЫЕ СРЕДСТВА (ОБЩИЕ АНЕСТЕТИКИ)

Наркоз (от греч. *narkosis* - делать оцепенелым, усыплять) - вызванное наркозными средствами бесчувственное, бессознательное состояние, которое сопровождается утратой рефлексов и снижением тонуса скелетных мышц, но при этом функции дыхательного, сосудодвигательного центров и работа сердца сохраняются на уровне, достаточном для продления жизни.

До открытия наркоза больных оперировали только по неотложным показаниям - ампутировали конечность при открытом переломе, дренировали абсцесс. Для обезболивания использовали этанол, продукты индийской конопли, опий. Хирургическое вмешательство часто заканчивалось болевым шоком и гибелью пациента. Введение наркоза в хирургическую практику в 40-е годы XIX в. было связано с возрождением идей гуманизма и стало революционным событием в медицине.

Наркозные средства вводят ингаляционно, внутривенно, внутримышечно, внутрикостно. Ингаляционные наркозные средства должны удовлетворять ряду требований:

- ▶ обеспечивать быстрое наступление наркоза и быстрый выход из него без неприятных ощущений;
- ▶ создавать возможность управления глубиной наркоза;
- ▶ вызывать расслабление скелетных мышц;
- ▶ иметь большую широту наркозного действия;
- ▶ оказывать минимальные токсические эффекты.

Применение в современной анестезиологии средств ультракороткого действия для внутривенного введения, сильных опиоидных анальгетиков и мио-релаксантов уменьшает актуальность первых трех требований. Принципиальное значение сохраняет только безопасность наркозных средств.

Активность ингаляционных наркозных средств оценивают по минимальной альвеолярной концентрации (МАК): в этой концентрации ингаляционное наркозное средство подавляет двигательные реакции в ответ на хирургическое воздействие (разрез кожи) у половины больных.

Впервые ингаляционный наркоз был проведен в США 10 декабря 1844 г. Накануне зубной врач из г. Хартфорда (Коннектикут) Хорас Уэллс присутствовал на представлении, которое давал заезжий артист и недоучившийся врач Гарднер Квин-си Колтон. Среди трюков, продемонстрированных Колтоном, было вдыхание ди-нитрогена оксида (азота закиси*, веселящего газа). Ученик местного аптекаря после такой ингаляции пришел в сильное возбуждение, бегал по залу и поранил ногу.

Уэллс обратил внимание на нечувствительность пострадавшего к боли. На следующий день Уэллс удалил зуб у пациента под наркозом динитрогена оксидом, в роли анестезиолога выступил Колтон. В январе 1845 г. Уэллс продемонстрировал газовый наркоз в Массачусетском главном госпитале (Massachusetts General Hospital) в Бостоне. Демонстрация прошла неудачно: больной проснулся и кричал от сильной боли. Уэллс подвергся несправедливым насмешкам врачей. Последовавшее вскоре успешное применение для наркоза диэтилового эфира привело к временному забвению динитрогена оксида как наркозного средства. В 1880 г. в России врач Станислав Сигизмунд Кликович впервые применил динитрогена оксид для обезболивания родов.

В 1842 г. хирург Кроуфорд Лонг из г. Джефферсона (Джорджия) безболезненно удалил опухоль на шее под эфирным наркозом. Однако консервативно настроенная медицинская общественность юга США признала диэтиловый эфир очень токсичным веществом, его применение для наркоза было строго запрещено. Открытие Лонга забыли, так как он не опубликовал результатов своих наблюдений.

Повторно эфирный наркоз был открыт в Гарвардском университете в Бостоне. Студент второго курса медицинского факультета Уильям Мортон работал дантистом, чтобы получить средства на обучение и жизнь. По предложению профессора химии Чарлза Джексона он исследовал наркозный эффект диэтилового эфира на кошках, собаках и после серии успешных экспериментов - на добровольцах, которым безболезненно удалял зубы. 16 октября 1846 г. состоялась публичная демонстрация

эфирного наркоза в хирургической клинике Массачусетского главного госпиталя. Оперировал известный хирург Джон Уоррен. Как вспоминают врачи, присутствовавшие на операции, Мортон долго не появлялся. Уоррен был очень раздражен. Мортон объяснил опоздание необходимостью усовершенствовать аппарат для наркоза. Уоррен указал Мортону на лежащего на операционном столе больного Гилберта Эббота и произнес: «Ну что же, сэр, ваш пациент готов». Мортон, окруженный враждебно настроенной публикой, спокойно начал наркотизацию. Через несколько минут у больного развился наркоз. Тогда Мортон уступил место хирургу со словами: «Доктор Уоррен, ваш пациент готов». Операция удаления опухоли шеи прошла безболезненно и без осложнений. После ее окончания Уоррен обратился к присутствовавшим на операции: «Джентльмены, это не обман». Приятель У. Мортон-на, Генри Бигелоу, 18 октября опубликовал в «Бостонском медицинском и хирургическом журнале» статью об успешном применении диэтилового эфира для наркоза, а 9 ноября выступил с докладом об эфирном наркозе.

Диэтиловый эфир легко получать в чистом виде. Он воспламеняется, быстро испаряется при температуре тела (34-35 °C), обладает достаточной для целей хирургии силой наркозного эффекта, не вытесняет кислород из вдыхаемой смеси, несущественно нарушает функции печени и почек. В настоящее время эфирный наркоз утратил популярность, поскольку диэтиловый эфир раздражает и охлаждает дыхательные пути, может вызывать опасные для жизни рефлексy.

Как только эфирный наркоз был признан великим открытием, началась двадцатилетняя борьба за приоритет между Уэллсом, Лонгом, Мртоном, Уорреном и Джексоном. Эта тяжба привела к трагическим последствиям для ее участников. Уэллс в возрасте 39 лет покончил жизнь самоубийством, Джексон сошел с ума, а Мортон в 49 лет умер в полной нищете на улице Нью-Йорка, куда он приехал доказывать свои права на звание и доходы создателя наркоза. В Бостоне Мортону поставлен памятник со словами: «Уильям Мортон, изобретатель и первооткрыватель анестезирующих ингаляций. До него во все времена хирургия была мучением. Он победил боль. Благодаря ему наука получила оружие против боли».

Хлороформ впервые применил в 1847 г. шотландский врач Джеймс Симпсон для обезболивания родов. В 50-е годы XIX в. хлороформ стал очень популярен, так как он не воспламеняется и обладает более приятным, чем у эфира, запахом, хотя в большей степени нарушает функции сердечно-сосудистой системы и повреждает печень. В 1847 г. в медицинскую практику был введен этилхлорид. В XX в. появились современные ингаляционные наркозные средства: в 1956 г. - галотан, в 1980-е годы - изофлуран и севофлуран.

В России 7 февраля 1847 г. операцию мастэктомии под эфирным наркозом впервые выполнил директор Факультетской хирургической клиники Московского университета Федор Иванович Иноземцев.

Главным российским сторонником «этеризации» при хирургических операциях стал директор Госпитальной хирургической клиники Санкт-Петербургской медико-хирургической академии Николай Иванович Пирогов (1810-1881). Он впервые сконструировал наркозную маску (похожую на современную) и применил диэтило-вый эфир для наркоза в военно-полевых условиях. В конце лета 1847 г., во время русско-турецкой войны, на передовых позициях при осаде аула Салты (на юге Дагестана) Н.И. Пирогов с двумя помощниками провел без осложнений 100 эфирных наркозов. Н.И. Пирогов оперировал под эфирным наркозом не только русских солдат, но и горцев. Горцам Пирогов говорил, что они во время наркоза попадут в рай и встретятся с гурией.

Великий русский хирург писал: «Россия, опередив Европу нашими действиями при осаде Салтов, показывает всему просвещенному миру не только возможность в приложении, но неоспоримо благотворительное действие эфирирования над ранеными на поле самой битвы. Мы надеемся, что отныне эфирный прибор, так же как и хирургический нож, будут составлять необходимую принадлежность каждого врача во время его действий на бранном поле».

Совместно с физиологом Алексеем Матвеевичем Филомафитским Н.И. Пирогов изучил действие диэтилового эфира в экспериментах на собаках. Они установили, что эфир в первую очередь угнетает головной мозг, показали целесообразность ингаляции диэтилового эфира в комбинации с кислородом. Спустя три недели после сообщения Симпсона Н.И. Пирогов применил для наркоза хлороформ в сухопутном госпитале Санкт-Петербурга. Заслуги Н.И. Пирогова признаны во всем мире. В декабре

1847 г. во все врачебные управы была разослана инструкция Медицинского департамента Министерства внутренних дел о «мерах касательно эфирирования для надлежащего исполнения».

Способность ксенона вызвать наркоз была открыта в связи с практикой глубоководных погружений и развитием гипербарической физиологии. Впервые ксенон для масочного мононаркоза у двух пациентов применили американские врачи С. Каллен и Е. Гросс в 1951 г. Одному из больных был 81 год, но он без изменений ЧСС и АД перенес операцию удаления яичек. В России первую попытку комбинированного эндотрахеального наркоза ксеноном предприняли в 1962 г. Л.Н. Буачидзе и В.Н. Смольников. Длительное время ксенон в анестезиологии не применяли из-за его высокой стоимости. Только в 2000-е годы, когда была усовершенствована технология производства инертных газов и накоплены большие запасы ксенона, он получил широкое распространение в клинической практике анестезиологов.

Термин «наркоз» предложил американский хирург и поэт Оливер Венделл Холмс¹. На вопрос, кто из открывателей эфирного наркоза заслуживает приоритета, Холмс ответил игрой слов: «E(i)ther», что переводится в зависимости от написания как «эфир» или «каждый».

¹ Именно в его честь получил фамилию Шерлок Холмс - герой произведений Артура Конан Дойла.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ИНГАЛЯЦИОННЫХ НАРКОЗНЫХ СРЕДСТВ. СТАДИИ НАРКОЗА

Ингаляционный наркоз вызывают вещества различного химического строения: одноатомные инертные газы (ксенон), простые неорганические (дифторид оксид) и органические (хлороформ) соединения, сложные органические молекулы (галоалканы, эфир диэтиловый).

Первые объяснения механизма наркоза базировались на физико-химических свойствах наркозных средств. Одна из первых теорий объясняла анестезирующую активность ингаляционных наркозных средств их растворимостью в липидах мембран нервной ткани (Г. Мейер, 1899-1901; Э. Овертон, 1901). В дальнейшем было установлено, что наркозные средства сильнее подавляют синаптическую передачу, чем проведение потенциалов действия по аксонам.

Николай Евгеньевич Введенский полагал, что наркозные средства действуют на нервную систему как сильные раздражители, вызывают парабиоз нервных клеток и уменьшают лабильность отдельных нейронов и ЦНС в целом (1903). Иван Петрович Павлов называл наркоз функциональной асинапсией (1921).

По современным данным, наркозные средства изменяют физико-химические свойства белков и липидов мембран нейронов, нарушают функции ионных каналов, циторецепторов, транспортеров и мембраносвязанных ферментов. Наркозные средства встраиваются в белковые субъединицы ионных каналов, управляемых циторецепторами. В ЦНС они активируют ГАМК_A-рецепторы и рецепторы глицина, открывающие хлорные каналы, блокируют н-холинорецепторы и NMDA-рецепторы (NMDA - N-метил-D-аспартат), ассоциированные с натриевыми, калиевыми и кальциевыми каналами. При наркозе в нейронах уменьшается входящий ток ионов натрия и кальция, сохраняется выход менее гидратированных ионов калия, возрастают частота и продолжительность открытия хлорных каналов. Развивается гиперполяризация мембран нейронов. Наркозные средства ограничивают подвижность Ca²⁺ в мембране и тормозят кальцийзависимое выделение возбуждающих нейромедиаторов; взаимодействуют с регуляторами экзоцитоза синаптических везикул (синаптобревином, синтаксином, белком SNAP-25).

Анальгетический эффект наркозных средств обусловлен активацией рецепторов глицина, блокадой н-холинорецепторов и NMDA-рецепторов; угнетение сознания связывают с активацией ГАМК_A-рецепторов.

К действию наркозных средств наиболее чувствительны полисинаптические системы ЦНС: кора больших полушарий, гиппокамп, таламус, ретикулярная формация, спинной мозг. К наркозу более устойчивы дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга.

Стадии наркоза развиваются последовательно, так как структуры ЦНС неодинаково реагируют на действие наркозных средств. Классические четыре стадии наркоза можно проследить на примере эфирного наркоза.

1. Аналгезия (3-8 мин). У наркотизируемого нарушается ориентация, речь становится бессвязной, утрачивается болевая, затем тактильная и температур-

ная чувствительность. В конце стадии наступают амнезия и потеря сознания. В стадии аналгезии угнетены кора больших полушарий, гиппокамп, таламус, ретикулярная формация.

2. Возбуждение (делирий; 1-3 мин в зависимости от индивидуальных особенностей больного и квалификации анестезиолога). Возникает двигательное беспокойство с попытками больного уйти с операционного стола, усиливаются рефлексы, повышается тонус скелетных мышц, возможна рвота. Характерны частое дыхание, секреция адреналина с тахикардией и артериальной гипертензией. В коре больших полушарий выключается внутрицентрального торможение, также ослабляется тормозящее влияние коры на базальные ганглии, мозжечок, ствол мозга и спинной мозг. Начинать операцию в этой стадии недопустимо.

3. Хирургический наркоз. Наступает через 10-15 мин после начала ингаляции. Состоит из трех уровней.

► Уровень движения глаз (легкий наркоз): глаза совершают круговые движения, зрачки суживаются, живо реагируют на свет (растормаживаются центры глазодвигательного нерва в среднем мозге), угасают поверхностные кожные рефлексы, сохраняется активное дыхание при участии межреберных мышц и диафрагмы.

► Уровень роговичного рефлекса (выраженный наркоз): глаза фиксированы, зрачки умеренно сужены, роговичный, глоточный и гортанный рефлексы отсутствуют, тонус скелетных мышц уменьшается в результате распространения торможения на базальные ганглии, ствол головного мозга и спинной мозг.

► Уровень расширения зрачков (глубокий наркоз): зрачки расширяются, вяло реагируют на свет, рефлексы утрачены, тонус скелетных мышц снижен, дыхание поверхностное, частое, приобретает диафрагмальный характер. Глубокий наркоз непосредственно граничит с агональной стадией. В настоящее время хирургические операции проводят под выраженным наркозом, а для расслабления скелетных мышц применяют мио-релаксанты.

4. Пробуждение. Функции восстанавливаются в последовательности, обратной их исчезновению.

При осложненном наркозе возможна агональная стадия. В этой стадии дыхание становится поверхностным, прогрессирует гипоксия, кровь приобретает темный цвет, зрачки максимально расширяются, на свет не реагируют; АД быстро падает, венозное давление повышается, развивается тахикардия, ослабляются сердечные сокращения. Если срочно не прекратить наркоз и не оказать неотложную помощь, наступает смерть от паралича дыхательного центра.

Для ингаляционного наркоза применяют летучие жидкости и газы.

ЖИДКИЕ (ГАЗООБРАЗУЮЩИЕ) НАРКОЗНЫЕ СРЕДСТВА

Жидкие (газообразующие) наркозные средства (галотан, изофлуран, сево-флуран) являются галогензамещенными производными алифатического ряда. Галогены усиливают наркозное действие. Галоалканы не воспламеняются,

невзрывоопасны, имеют высокую температуру испарения (у галотана - 49- 51 °С).

Галогенсодержащие анестетики вызывают наркоз, в 4-5 раз более глубокий, чем эфирный наркоз. Стадии аналгезии и возбуждения выражены слабо. Хирургический наркоз начинается через 3-7 мин после начала ингаляции. Миорелаксация значительная вследствие угнетения двигательных центров ЦНС и блокады н-холинорецепторов скелетных мышц. Пробуждение наступает быстро, хотя у 10-15% пациентов после наркоза галотаном возможны нарушения умственной деятельности, тремор, тошнота, рвота. Севофлуран у детей может вызывать посленаркозное возбуждение.

Средства для ингаляционного наркоза и их свойства перечислены в табл. 20.1, 20.2.

Таблица 20.1. Характеристика ингаляционных наркозных средств

Наркозное средство	Химическое строение	МАК, %*	Коэффициент распределе
			кровь/ газовая смесь
Галотан	1,1,1-трифтор-2-хлор-2-бромэтан	0,75	2,3
Изофлуран	1-хлор-2,2,2-трифторэтил-диформетилловый эфир	1,2	1,4
Севофлуран	фторметил-2,2,2-трифтор-1-(трифторметил)этиловый эфир	2,0	0,65
Динитрогена оксид	N ₂ O	105**	0,47
Ксенон	Хе	50	0,12

* У людей в возрасте 30-55 лет при 37 °С и 760 мм рт.ст.

** МАК динитрогена оксида превышает 100%, поэтому его вводят под повышенным давлением. **Примечание:** МАК - минимальная альвеолярная концентрация.

Таблица 20.2. Достоинства и недостатки ингаляционных наркозных средств

Достоинства	Недостатки
Галотан	
▶ Отсутствие раздражающего действия ▶ Глубокий наркоз ▶ Быстрое развитие хирургической стадии наркоза ▶ Выраженное расслабление скелетных мышц ▶ Быстрое пробуждение ▶ Управляемая артериальная гипотензия ▶ Расслабление матки для операций на плоде в прена-тальном периоде	▶ Угнетение дыхания, гипоксия ▶ Брадикардия, аритмия ▶ Артериальная гипотензия, сосудистый коллапс ▶ Повышение внутричерепного давления ▶ Гепатит, некроз печени ▶ Нарушение течения беременности
Изофлуран	
▶ Глубокий, быстро наступающий наркоз ▶ Выраженное расслабление скелетных мышц ▶ Поддерживается нормальный сердечный выброс ▶ Редко возникает аритмия ▶ Расширяются коронарные сосуды ▶ Не изменяются мозговой кровоток и внутричерепное давление ▶ Отсутствуют гепатотоксичность и нефротоксичность	▶ Едкий запах, раздражающее действие ▶ Угнетение дыхания, гипоксия ▶ Артериальная гипотензия ▶ Синдром коронарного обкрадывания у пациентов с болезнями сердца
Севофлуран	

▶ Приятный запах, отсутствие раздражающего действия ▶ Глубокий, быстро наступающий наркоз ▶ Выраженное расслабление скелетных мышц ▶ Быстрое пробуждение, пригоден для амбулаторной хирургии ▶ Улучшает мозговой кровоток ▶ Не вызывает тахикардию и аритмию ▶ Оказывает кардиопротективное действие ▶ Отсутствуют гепатотоксичность и нефротоксичность	▶ Угнетение дыхания, гипоксия ▶ Артериальная гипотензия ▶ Посленаркозное возбуждение у детей
Динитрогена оксид	
▶ Отсутствие раздражающего действия ▶ Быстрые наступление наркоза и пробуждение ▶ Выраженная аналгезия ▶ Не угнетает дыхательный и сосудодвигательный центр	▶ Недостаточная глубина наркоза ▶ Не расслабляет скелетные мышцы ▶ Ослабляет сердечные сокращения ▶ Нарушает кроветворение ▶ Повышает давление в полостях, содержащих во ▶ Вызывает диффузионную гипоксию
Ксенон	
▶ Отсутствие раздражающего действия ▶ Наркоз более глубокий, чем наркоз динитрогена оксидом ▶ Быстрые наступление наркоза и пробуждение ▶ Низкая токсичность	▶ Вызывает диффузионную гипоксию

Галотан в стадии хирургического наркоза угнетает дыхательный центр. Он снижает чувствительность дыхательного центра к углекислому газу и ионам водорода, блокирует н-холинорецепторы каротидной ветви языкоглоточного нерва. Нарушению дыхания способствует значительное расслабление дыхательных мышц. При галотановом наркозе давление CO_2 в крови возрастает с 40 до 50 мм рт.ст., ухудшаются газообмен в легких и связывание кислорода с гемоглобином, возможно развитие гипоксии.

Галотан вызывает брадикардию, так как повышает тонус центра блуждающего нерва и прямо тормозит автоматизм синусного узла. Ослабляет сердечные сокращения и уменьшает сердечный выброс на 20-50%. Механизм

кардиодепрессивного эффекта - нарушение входа Ca^{2+} в кардиомиоциты. Остановку сердца предупреждают введением атропина. Галотан сенситизирует β -адренорецепторы сердца к действию катехоламинов, поэтому при гало-тановом наркозе возможна аритмия. Для ее купирования внутривенно вливают β -адреноблокаторы - пропранолол, метопролол.

Галотан вызывает выраженную артериальную гипотензию несколькими механизмами:

- ▶ угнетает сосудодвигательный центр;
- ▶ блокирует н-холинорецепторы симпатических ганглиев и мозгового слоя надпочечников;
- ▶ блокирует α -адренорецепторы артерий и вен;
- ▶ повышает продукцию эндотелиального сосудорасширяющего фактора - NO;
- ▶ уменьшает минутный объем крови.

Снижение АД при галотановом наркозе можно рассматривать как управляемую гипотензию, однако существует опасность сосудистого коллапса у больных с кровопотерей, усиливается кровоточивость при операциях на органах с богатым кровоснабжением. Для купирования коллапса вводят в вену селективный α -адреномиметик фенилэфрин. Средства с β -адреномиметическим действием норэпинефрин и эпинефрин провоцируют аритмию.

Среди побочных эффектов галотана - повышение внутричерепного давления, недостаточное потребление кислорода головным мозгом, несмотря на сохраненную доставку с кровью кислорода и субстратов окисления. При га-лотановом наркозе ухудшается почечный кровоток и замедляется клубочково-вая фильтрация. У пожилых людей возможны задержка воды, гипонатриемия, уменьшается осмотическое давление плазмы. Галотан расслабляет матку, поэтому его используют в хирургической акушерской практике только в тех случаях, когда показана релаксация матки, например для манипуляций на плоде в прена-тальном периоде. Длительный контакт с галотаном беременных - медицинских работников операционного блока может нарушать вынашивание беременности.

Галотан обладает гепатотоксичностью. В печени он преобразуется в свободные радикалы - инициаторы перекисного окисления липидов, а также образует метаболиты (трифторацетат), способные устанавливать ковалентные связи с белками. К поврежденным белкам печени синтезируются аутоантитела. Частота некроза печени составляет 1 случай на 35 000 наркозов у взрослых больных. У детей поражение печени развивается реже. Симптомы гепатита - повышение температуры тела, анорексия, тошнота, рвота, кожная сыпь, эози-нофилия - появляются через 3-5 дней после наркоза.

Около 80% поступившего в организм галотана выделяется легкими в течение суток. Остальное количество элиминируется с мочой в виде трифторацетата или в неизмененном виде.

Современные наркозные средства группы галоалканов менее токсичны, чем галотан. Они редко вызывают аритмию, не повреждают печень и почки, но угнетают дыхание, нарушают газообмен в легких, уменьшают АД.

Изофлуран обладает неприятным едким запахом, в небольшой степени повышает секрецию слюны и трахеобронхиальной слизи. Увеличивает минутный объем кро-

ви вследствие тахикардии, расширяет коронарные сосуды, снижает внутричерепное давление. У больных ИБС ингаляция изофлурана может ухудшать кровоснабжение зон ишемии миокарда (синдром коронарного обкрадывания). Изофлуран плохо растворяется в плазме и быстро проникает в головной мозг. Около 0,2% введенной дозы подвергается метаболизму в печени.

Севофлуран отличается приятным запахом и отсутствием раздражающего действия. Он увеличивает мозговой кровоток, уменьшает потребление кислорода нейронами головного мозга, не вызывает тахикардии и аритмии. При операции аортокоронарного шунтирования севофлуран способствует восстановлению нарушенных функций миокарда. Кардиопротективный эффект севофлурана обусловлен активацией в миокарде рецепторов аденозина и повышением проницаемости АТФ-зависимых калиевых каналов. Севофлуран угнетает дыхание. У детей при пробуждении после наркоза севофлураном возможны мышечная дрожь, тошнота и рвота.

В печени 3-5% дозы севофлурана окисляется с образованием неорганического фтора, углекислого газа и гексафторизопропанола. Последний конъюгирует с глю-куроновой кислотой (севофлуран - единственный ингаляционный анестетик, вступающий в реакции глюкуронирования).

Галогенсодержащие наркозные средства противопоказаны при гепатите в анамнезе, желтухе неясной этиологии, печеночной порфирии, повышенном внутричерепном давлении (кроме изофлурана), феохромоцитоме, тиреотоксикозе. Большая осторожность необходима при проведении наркоза у больных аритмией, сердечной и почечной недостаточностью в стадии декомпенсации, а также при беременности (наркозные средства расслабляют матку, у плода угнетают дыхание, нарушают синаптогенез и провоцируют апоптоз нейронов). Повторное применение галогенсодержащих анестетиков допустимо не ранее чем через 3 мес после предыдущего наркоза.

ГАЗООБРАЗНЫЕ НАРКОЗНЫЕ СРЕДСТВА

В анестезиологии применяют ингаляционные газовые анестетики динитрогена оксид (азота закись*) и ксенон.

Динитрогена оксид - бесцветный газ с приятным сладковатым запахом и привкусом, хранится в металлических баллонах под давлением 50 атм. в жидком состоянии, не воспламеняется, но поддерживает горение. Смеси динитро-гена оксида с жидкими (газообразующими) ингаляционными анестетиками в определенных концентрациях взрывоопасны.

В субнаркотических концентрациях (20-30%) динитрогена оксид вызывает эйфорию (народное название этого вещества - веселящий газ) и выраженную аналгезию. В концентрации 20% вызывает аналгезию, равносильную аналгезии при введении 15 мг морфина. Анальгетическое и наркотическое действие ди-нитрогена оксида обусловлено блокадой NMDA-рецепторов.

Динитрогена оксид плохо растворяется в плазме, но хорошо растворяется в липидах ЦНС, поэтому наркоз наступает очень быстро. При наркозе ди-нитрогена оксидом, примененным даже в концентрации 95%, частично сохраняются рефлексы, не расслабляются скелетные мышцы. Для получения глубокого наркоза динитрогена оксид комбинируют с ингаляционными и неингаляционными наркотическими средствами и миорелаксантами. После наркоза

не возникает депрессии и других явлений последствия, но возможна диффузионная гипоксия: нарушается газообмен в легких из-за интенсивной диффузии газообразного анестетика в просвет альвеол. Во избежание гипоксии вдыхают кислород в течение 4-5 мин после окончания наркоза. У части больных в посленаркотическом периоде возникают тошнота и рвота.

Динитрогена оксид при мононаркозе не угнетает дыхательный и сосудодвигательный центры, но при комбинированном и потенцированном наркозе усиливает угнетение дыхания. В больших концентрациях нарушает сердечную деятельность, ухудшает коронарный и мозговой кровоток. Умеренно увеличивает АД вследствие выделения адреналина из надпочечников и sensibilизации α -адренорецепторов сосудов.

Динитрогена оксид может вызывать макроцитарную анемию, лейкопению и тромбоцитопению. Риск развития гематологических нарушений возрастает при повторном наркозе или ингаляции длительностью больше 6 ч. Причина этого побочного эффекта - нарушение обмена витамина B_{12} и фолиевой кислоты, инаktivация зависимого от витамина B_{12} фермента метионинсинтазы.

В полостях тела одна молекула азота воздуха замещается 35 молекулами ди-нитрогена оксида. Во время наркоза повышается давление в среднем ухе, полости плевноторакса, почечных чашечках и лоханках, петлях кишечника. Появляется опасность воздушной эмболии, повреждения барабанной перепонки, сдавления легких и почек.

Динитрогена оксид применяют для вводного наркоза (80% динитрогена оксида и 20% кислорода), комбинированного и потенцированного наркоза (60-65% динитрогена оксида и 35-40% кислорода), обезболивания травм, инфаркта миокарда, острого панкреатита (20% динитрогена оксида).

Наркоз динитрогена оксидом противопоказан при синусите, среднем отите, воздушных внутрилегочных кистах, кишечной непроходимости. У больных стенокардией и инфарктом миокарда лечебную аналгезию динитрогена оксидом не применяют в случаях тяжелой патологии нервной системы, хронического алкоголизма, алкогольного опьянения (опасность галлюцинаций и возбуждения). Динитрогена оксид противопоказан также при авитаминозе B_{12} и пациентам с недренированным плевнотораксом.

Инертный газ **ксенон** по силе наркотического действия превосходит динитро-гена оксид. Ксенон бесцветен, не воспламеняется, не обладает запахом, создает на языке ощущение горьковатого металлического привкуса. Отличается индифферентностью, экологической безопасностью, низкой вязкостью и высокой растворимостью в липидах, выводится легкими в неизмененном виде. Разработана технология ксенонсберегающей анестезии с включением минимального потока и системы рециклинга для повторного многократного использования газа. Такая технология успешно решает важную в практическом отношении проблему дефицита и высокой цены ксенона.

В механизме наркозного эффекта ксенона имеет значение блокада цито-рецепторов возбуждающих нейромедиаторов - н-холинорецепторов, NMDA-рецепторов, а также активация рецепторов тормозящих нейромедиаторов - ГАМК_A-рецепторов и рецепторов глицина. Ксенон проявляет свойства антиоксиданта, тормозит секрецию гидрокортизона и адреналина, не изменяет секрецию норадреналина и повышает - инсулина.

Наркоз ксеноном (80%) в смеси с кислородом (20%) наступает очень быстро, сопровождается выраженной аналгезией, утратой сознания и умеренным расслаблением скелетных мышц. Хирургическая стадия наркоза развивается через 4-5 мин после начала ингаляции. Ксенон оказывает нейропротективное действие.

Пробуждение после завершения ингаляции ксенона быстрое и приятное независимо от длительности наркоза. Через 2-3 мин восстанавливается сознание с полной амнезией и сохранением посленаркозной аналгезии. Через 4-5 мин восстанавливается ориентация во времени и пространстве. Как и после наркоза динитрогена оксидом, возможна диффузионная гипоксия, поэтому необходимо компенсировать легочную вентиляцию в первые 2-3 мин после прекращения ингаляции ксенона.

Ксенон при мононаркозе незначительно угнетает дыхательный центр и уменьшает частоту дыхания, но увеличивает дыхательный объем и оксигенацию крови.

Ксенон не вызывает значительных изменений ЧСС, усиливает сердечные сокращения, поддерживает стабильное функционирование миокарда на всем протяжении наркоза, уменьшает кислородный запрос сердца, оказывает кар-диопротективный эффект. В кардиомиоцитах ксенон не увеличивает вход ионов кальция и активирует калиевые каналы. В начале ингаляции улучшает мозговой кровоток. На наиболее травматичных этапах операции колебания АД не превышают 10-15 мм рт.ст., у больных артериальной гипертензией не возникают опасные подъемы АД.

Ксенон может быть рекомендован для наркоза пациентам с компрометированной сердечно-сосудистой системой, в кардиоанестезиологии, детской хирургии, при проведении болезненных манипуляций, перевязок. Его применяют для обезболивания родов, купирования боли при стенокардии, инфаркте миокарда, почечной и печеночной колике.

К недостаткам ксенона можно отнести увеличение объема замкнутых воздушных полостей из-за высокой диффузионной способности газа. Наркоз ксеноном противопоказан при операциях в нейрохирургии и оториноларингологии, у пациентов с недренированными воздушными полостями, кишечной непроходимостью.

Глава 21 НЕИНГАЛЯЦИОННЫЕ НАРКОЗНЫЕ СРЕДСТВА

Неингаляционный наркоз впервые в 1909 г. провел хирург Сергей Петрович Федоров в Госпитальной хирургической клинике Военно-медицинской академии Санкт-Петербурга. Для наркоза было применено производное уретана гедонал. Его создал как снотворное средство основоположник отечественной фармакологии Николай Павлович Кравков. Наркоз гедоналом вскоре стал известен за рубежом, где получил название «русский наркоз».

Неингаляционные наркозные средства вводят внутривенно, внутримышечно и внутрикостно. В зависимости от длительности действия их классифицируют на три группы:

- 1) средство короткого действия (3-5 мин) - пропофол;
- 2) средства средней продолжительности действия (5-30 мин) - кетамин, тиопентал натрия;
- 3) средство длительного действия (0,5-2 ч) - натрия оксибутират. Неингаляционные наркозные средства применяют для вводимого, комбинированного наркоза и самостоятельно при кратковременных операциях.

Пропофол (2,6-диизопропилфенол) выпускают в форме изотонической жировой эмульсии для внутривенного вливания (в 1 мл содержится 100 мг липидов). Он блокирует NMDA-рецепторы и

потенциалзависимые кальциевые каналы нейронов, усиливает ГАМК-ергическое торможение. Оказывает нейропротективное действие и ускоряет восстановление функций головного мозга после гипоксического повреждения. Подавляет перекисное окисление липидов, тормозит продукцию провоспалительных цитокинов и простаглан-динов. Связь пропофола с белками плазмы - 98%. Он элиминируется в два этапа: вначале быстро перераспределяется в периферические ткани, затем выводится с мочой в виде хинола и неактивных конъюгатов.

Пропофол применяют для вводной анестезии, поддержания анестезии, обеспечения седативного действия без выключения сознания у больных, которым проводят болезненные диагностические процедуры и интенсивную терапию. Вызывает анестезию через 30 с после введения. В месте инъекции возможна сильная боль, но флебит и тромбоз возникают редко.

Во время индукции наркоза иногда появляются подергивания скелетных мышц и судороги, в течение 30 с останавливается дыхание из-за уменьшения чувствительности дыхательного центра к углекислому газу и ацидозу. Угнетение дыхательного центра потенцируют опиоидные анальгетики. Пропофол расширяет периферические сосуды и у 30% пациентов кратковременно снижает АД. Вызывает брадикардию, ухудшает мозговой кровоток и уменьшает потребление кислорода мозговой тканью. Для наркоза пропофолом нехарак-

терны аритмия и ишемия миокарда, хотя он потенцирует аритмогенное действие эпинефрина.

Пробуждение после наркоза пропофолом быстрое, изредка возникают тремор, судороги, галлюцинации, астения, повышается внутричерепное давление. Известны случаи послеоперационной лихорадки, сексуального расстройства-живания, анафилактических реакций. Жировая эмульсия пропофола служит хорошей средой для размножения микроорганизмов, поэтому при его использовании необходимо тщательно соблюдать правила асептики. Безопасная продолжительность инфузии жировой эмульсии пропофола не превышает 8-12 ч.

Пропофол противопоказан при аллергии, гиперлипидемии, расстройствах мозгового кровообращения, беременности (проникает через плаценту и вызывает неонатальную депрессию), детям в возрасте до 1 мес. Пропофол применяют с осторожностью у пациентов с эпилепсией, заболеваниями дыхательной, сердечно-сосудистой систем, печени и почек, при гиповолемии.

Кетамин при внутривенном введении вызывает наркоз длительностью 5-10 мин, при внутримышечном введении - длительностью 30 мин. Активный метаболит кетамина норкетамин оказывает анальгетическое действие в течение 3-4 ч после окончания наркоза.

Наркоз кетаминотом получил название «диссоциативная анестезия»: пациент не чувствует боли (ощущает ее как бы в стороне), сознание частично утрачивается, но сохраняются рефлексы, повышается тонус скелетных мышц. Кетамин нарушает проведение потенциалов действия по специфическим и неспецифическим путям к ассоциативным зонам коры больших полушарий, в частности, прерывает таламокортикальные связи.

Синаптические механизмы действия кетамина многообразны. Он является неконкурентным антагонистом возбуждающего медиатора головного мозга глутаминовой кислоты в отношении NMDA-рецепторов.

NMDA-рецепторы повышают проницаемость каналов для ионов кальция, натрия и калия и имеют шесть сайтов связывания лигандов: глутаминовой кислоты, глицина, полиаминов, фенциклидина, ионов магния и цинка. Ке-тамин взаимодействует с PCP-сайтом NMDA-рецептора - участком связывания фенциклидина, что нарушает вход Na^+ и Ca^{2+} и деполяризацию мембраны нейронов. Эффект кетамина развивается только в присутствии глутаминовой кислоты. Это означает, что кетамин блокирует открытые ионные каналы.

Кроме того, кетамин повышает выделение энкефалинов и β -эндорфина, прямо активирует опиоидные μ -рецепторы в задних рогах спинного мозга, угнетает нейрональный захват серотонина и норадреналина. Последний эффект проявляется тахикардией, подъемом АД и внутричерепного давления. Кетамин расширяет бронхи.

При выходе из кетаминового наркоза возможны бред, галлюцинации, двигательное возбуждение. Эти нежелательные явления предупреждают введением дроперидола или седативных анксиолитиков.

Важным терапевтическим эффектом кетамина является нейропротективный, антиэксайтотоксический (от греч. *anti* - против, англ. *excite* - возбуждать). Как известно, в первые минуты гипоксии мозга происходит массивный выброс глутаминовой кислоты. Последующая активация NMDA-рецепторов сопровождается увеличением концентрации Ca^{2+} , Na^{+} и осмотического давления в нейронах. Нейроны набухают и погибают. Кетамин как неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов устраняет перегрузку нейронов ионами и связанный с этим неврологический дефицит.

Противопоказания к применению кетамина: нарушения мозгового кровообращения, артериальная гипертензия, эклампсия, сердечная недостаточность, эпилепсия и другие судорожные заболевания. У детей кетамин может нарушать формирование дендритов ГАМК-ергических нейронов, повреждать митохондрии и вызывать фрагментацию ДНК.

Барбитурат **тиопентал натрия** после внутривенного введения вызывает наркоз очень быстро - «на конце иглы». Наркоз продолжается 20-25 мин. Тиопентал натрия депонируется в жировой ткани и окисляется в печени со скоростью 15% дозы в час. Полностью однократная доза окисляется за 40 ч. Выход тиопентала натрия из жирового депо вызывает посленаркозные сонливость и депрессию.

Наркозный эффект тиопентала натрия обусловлен угнетением ретикулярной формации среднего мозга и ослаблением ее активирующего влияния на кору больших полушарий. Тиопентал натрия как агонист барбитуратных рецепторов алло-стерически усиливает действие ГАМК на ГАМК_A-рецепторы. Он также тормозит выделение ацетилхолина и глутаминовой кислоты, блокирует рецепторы α -амино-3-окси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA) (квисквалатные рецепторы).

Во время наркоза тиопенталом натрия рефлексы угнетаются не полностью, повышается тонус скелетных мышц за счет н-холиномиметического эффекта. Интубация гортани при наркозе без применения миорелаксантов недопустима из-за опасности ларингоспазма. Тиопентал натрия не обладает самостоятельным анальгетическим действием.

Тиопентал натрия угнетает дыхательный центр, снижая его чувствительность к углекислому газу и ацидозу, но не к рефлекторным гипоксическим стимулам от каротидных клубочков. Вызывает артериальную гипотензию, так как угнетает со-судодвигательный центр, блокирует н-холинорецепторы симпатических ганглиев и мозгового слоя надпочечников. Активирует центр блуждающего нерва с развитием брадикардии и бронхоспазма. Увеличивает секрецию бронхиальной слизи. Этот эффект не обусловлен активацией m_3 -холинорецепторов и не устраняется атропином.

Тиопентал натрия противопоказан при сердечной недостаточности, шоке, сосудистом коллапсе, бронхиальной астме, заболеваниях печени, почек, гипоксии, воспалительных процессах в носоглотке, порфирии, сахарном диабете, лихорадке, сепсисе.

Натрия оксибутират при внутривенном введении вызывает наркоз через 30-40 мин продолжительностью 0,5-2 ч. Натрия оксибутират имеет строение гамма-оксимасляной кислоты (ГОМК). В синапсах ГОМК превращается в ГАМК - регулятор процессов торможения в коре больших полушарий, мозжечке, стриатуме, паллидуме, спинном мозге. ГОМК и ГАМК тормозят выделение возбуждающих нейромедиаторов, активируют ГАМК_A-рецепторы и усиливают постсинаптическое торможение. При наркозе натрия оксибутиратом рефлексы частично сохраняются, хотя миорелаксация значительно выражена. Расслабление скелетных мышц обусловлено специфическим тормозящим влиянием ГАМК на спинной мозг.

Натрия оксибутират не угнетает дыхательный и сосудодвигательный центры, сердце, sensibilizes α -адренорецепторы сосудов к действию катехоламинов и умеренно повышает АД.

ГОМК восстанавливается в янтарный полуальдегид и образует систему ГОМК - янтарный полуальдегид. Эта система участвует в транспорте ионов водорода в дыхательной цепи митохондрий, улучшает окисление пирувата и лактата с ликвидацией внутриклеточного ацидоза. Янтарный полуальдегид превращается в янтарную кислоту - важный субстрат окисления. Благодаря этим метаболическим эффектам усиливается синтез макроэргов, облегчается поступление в клетки ионов калия (ликвидируется гипокалигемия, но может возникать гипокалиемия, что потребует коррекции с помощью препаратов калия).

Натрия оксибутират вводят внутривенно и внутримышечно для вводного и базисного наркоза, обезболивания родов и в качестве противошокового средства. Он противопоказан при миастении, эпилепсии, глаукоме, гипокалиемии, с осторожностью назначают при токсикозе беременных.

Глава 22 ЭТАНОЛ

Этанол - прозрачная летучая жидкость с характерным спиртовым запахом и жгучим вкусом, легко воспламеняется, горит, смешивается в любых соотношениях с водой, диэтиловым эфиром, хлороформом.

Слово «алкоголь» происходит от арабских слов (*al-kuhl* - сурьма, антимоний; *al-kuhul* - алкоголь, спирт; *al-kahala* - подмазывать, подкрашивать. В Средние века в Европе словом *alco(h)ol* называли мельчайший порошок, пудру или очищенную (дистиллированную) воду. Слово «спирт» имеет латинское происхождение: *spiro* - дую, дышу.

Этанол является хорошим растворителем благодаря сочетанию в молекуле полярного гидроксильного и неполярного этилового радикала. Этанол используют для приготовления настоек, экстрактов и лекарственных форм для наружного применения. В организме вырабатывается небольшое количество эндогенного этанола, в плазме его концентрация составляет от 0,004 до 0,01%.

Изобретение способа перегонки и получения этанола связывают с деятельностью арабского алхимика Рагеза, который в поисках философского камня случайно выделил этанол. В Европе этанол был получен в XIII в. и вначале применялся как универсальное лечебное средство. Его употребление вышло из-под контроля в XIV в. во время пандемии чумы.

Большой вклад в исследование токсического действия этанола внесли отечественные физиологи, фармакологи и клиницисты И.М. Сеченов, И.П. Павлов, Н.П. Кравков, В.М. Бехтерев, С.С. Корсаков.

Этанол оказывает местное, рефлекторное и резорбтивное действие. В медицинской практике применяют главным образом местные эффекты. Иногда слабые растворы этанола в виде столовых вин, пива, кумыса кратковременно и в ограниченном объеме назначают больным в период реконвалесценции для повышения аппетита и восстановления функций пищеварительного тракта. В критических случаях этанол включают в состав смесей для парентерального питания (50-70 г/сут): при окислении в организме 100 г этанола выделяется примерно 700 ккал энергии.

При употреблении небольших количеств красного вина (28 г/сут для мужчин и 14 г/сут для женщин в пересчете на абсолютный спирт) уменьшаются агрегация тромбоцитов, концентрация атерогенных ЛПНП, повышается содержание противодействующих атеросклерозу ЛПВП, усиливается фибринолиз. У больных сахарным диабетом 2-го типа этанол незначительно снижает уровень глюкозы плазмы. Возможно, противоатеросклеротический и сахароснижающий эффекты оказывают антиоксидантные полифенолы красного вина.

Прием крепких алкогольных напитков для повышения устойчивости к холоду неоправдан, так как под влиянием этанола не только усиливается теплопродукция, но в значительно большей степени увеличивается теплоотдача за счет радиации и потоотделения. Расширение кожных сосудов создает ложное ощущение тепла. Утрачивается психический контроль над опасностью переохлаждения. Применение этанола в небольших дозах допустимо для профилактики простуды после свершившегося переохлаждения и возвращения пострадавшего в тепло.

МЕСТНОЕ ДЕЙСТВИЕ

- Вяжущее действие: результат дегидратации белков эпителия кожи. Этанол 95% применяют для профилактики пролежней и предупреждения образования пузырей при ожогах.
- Раздражающее действие: обусловлено активацией чувствительных нервных окончаний липофильными молекулами этанола, быстро проникающими в глубокие слои кожи. Проявляется жжением, гиперемией. Этанол 20-40% используют для согревающих компрессов, растирания при обморожениях.
- Местное анестезирующее действие: наступает вслед за раздражением. Применяют при ожогах.

► Бактерицидное действие: следствие дегидратации и денатурации белков бактерий.

В водном растворе максимальными бактерицидными свойствами обладает этанол 95%, его используют для стерилизации хирургических инструментов. В белковой среде наиболее сильное бактерицидное действие оказывает этанол 70%, у которого менее выражены вяжущие свойства и выше способность проникать в глубокие слои кожи, потовые и сальные железы. Этанол в концентрации 70% применяют для обработки рук хирурга и операционного поля.

РЕФЛЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Этанол, раздражая чувствительные нервные окончания кожи, вызывает сегментарные трофические рефлексы и оказывает отвлекающе-обезболивающее действие. В концентрации 20-40% его применяют для согревающих компрессов при бронхите, радикулите, а также в составе ушных капель при отите.

РЕЗОРБТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При резорбтивном действии этанол нарушает биохимические процессы, функции и структуру клеток. С употреблением этанола прослеживается связь более 200 заболеваний, около 40 типов повреждений. Этанол как фактор риска неинфекционной патологии занимает третье место после курения табака и артериальной гипертензии. Токсическое влияние этанола зависит от его концентрации в плазме и, следовательно, от токсикокинетики.

Токсикокинетика

Этанол всасывается пассивной диффузией во всех отделах пищеварительного тракта. Около 20% принятой дозы всасывается в желудке, 80% - в тонкой кишке. Скорость всасывания зависит от концентрации этанола, вида и количества выпитого алкогольного напитка. При увеличении концентрации до 30-40% всасывание ускоряется. В более высоких концентрациях этанол вызывает пилороспазм, оказывает дубящее (вяжущее) действие на слизистую оболочку и суживает сосуды кишечника с уменьшением всасывания.

Углекислый газ в составе алкогольных напитков (шампанского, виски с содовой) стимулирует кровообращение в кишечнике и усиливает всасывание этанола. Сахар и дубильные вещества сладких вин и обволакивающие продукты (сметана, масло, картофель, каши) замедляют поступление этанола в кровь. Максимальная концентрация этанола в плазме достигается через 30-90 мин после приема.

Этанол вследствие липофильных свойств и небольшого размера молекулы легко преодолевает биологические мембраны и накапливается в высокой концентрации в головном мозге (особенно в коре больших полушарий, лимбической системе, мозжечке), сердце, легких, печени, половых органах. При длительном употреблении этанол повреждает ГЭБ. Высокая концентрация этанола в головном мозге сохраняется даже в фазе элиминации. Он хорошо проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко.

Около 10% этанола выделяется в неизменном виде с выдыхаемым воздухом, мочой и потом. В почечных канальцах этанол оказывает раздражающее действие, что в сочетании с угнетением секреции вазопрессина [антидиуретического гормона (АДГ)] повышает диурез.

Биотрансформация этанола происходит со скоростью 100-120 мг/(кг ? ч) у мужчин и 75-90 мг/(кг ? ч) у женщин, или примерно 30 мл абсолютного спирта за 3 ч. Около 75% поступившего в организм этанола окисляется в печени.

Первый этап биотрансформации - окисление этанола в ацетальдегид (уксусный альдегид) с участием трех ферментных систем.

1. Окисление алкогольдегидрогеназой (70-80% принятого этанола):



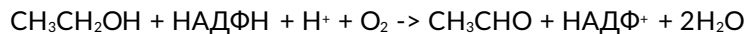
Митохондриальный НАД-зависимый цинксодержащий фермент алкоголь-дегидрогеназа окисляет эндогенный этанол и другие спирты организма. Интенсивность алкогольдегидрогеназной реакции лимитирована реокислением

НАДН в НАД⁺.

Известны три изофермента алкогольдегидрогеназы. У коренных народов Сибири недостаточно функционирует изофермент алкогольдегидрогеназы 2-го типа, поэтому при употреблении даже малого количества этанола (40-80 г) появляются гиперемия лица, головная боль, тахикардия, артериальная гипотензия, рвота и другие симптомы интоксикации.

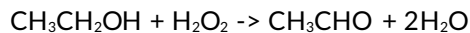
На стадии алкогольной жировой дистрофии печени активность алкогольдегидрогеназы увеличивается, что можно рассматривать как защитную реакцию организма. В период формирования гепатита и цирроза печени общая активность фермента снижается, оставаясь высокой в регенерирующих гепатоцитах.

2. Окисление микросомальной этанолюкисляющей системой с участием цитохрома P450 (10-20% принятого этанола):



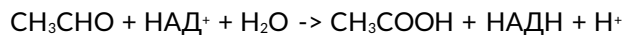
Этанолукисляющая система микросом включается при высокой концентрации этанола в плазме, когда функция алкогольдегидрогеназы оказывается недостаточной. Цитохром P450 легко подвергается индукции при злоупотреблении алкогольными напитками. Это сопровождается ускорением биотрансформации лекарственных средств и развитием фармакокинетической несовместимости.

3. Окисление пероксид-каталазной системой (10-15% принятого этанола):



Каталаза, локализованная в пероксисомах и митохондриях, в 4-5 раз активнее алкогольдегидрогеназы, функционирует в условиях высокой концентрации этанола в плазме. При окислении этанола цитохромом P450 и каталазой образуются свободные радикалы и перекисные продукты, что усиливает перекисное окисление липидов и повреждает мембраны.

Второй этап биотрансформации этанола - окисление ацетальдегида в ацетат альдегиддегидрогеназой.



Около 80% альдегиддегидрогеназы находится в митохондриях и цитозоле гепатоцитов. Ацетат связывается с КоА и в виде ацетил-КоА окисляется до углекислого газа и воды или участвует в биосинтезе жирных кислот, холестерина, стероидных гормонов.

Действие на центральную нервную систему

Этанол угнетает ЦНС подобно наркотическим средствам. Для наркотического эффекта этанола характерны длительная стадия возбуждения и малая широта терапевтического действия. Этанол вызывает не истинное возбуждение, а подавляет тормозящие системы головного мозга. В современной анестезиологии этанол не используют.

Употребление алкогольных напитков перед сном облегчает засыпание, но уже в первую ночь укорачивается фаза быстрого сна, учащаются эпизоды обструктивного апноэ-гипопноэ. Спустя 3 дня прием алкоголя перестает улучшать засыпание. Сон укорачивается также из-за раннего пробуждения.

Установлена корреляция между концентрацией этанола в плазме и степенью опьянения. Различают три степени опьянения.

► Легкое опьянение (0,5-1,5 г/л): состояние расслабления и успокоения, быстро сменяемое эйфорией, самонадеянностью, болтливостью, чрезмерным оживлением и повышенной двигательной активностью с расстройством координации движений. В состоянии легкого опьянения нарушаются интуиция, самоконтроль, критическое отношение к себе и окружающим, ослабляются умственная и физическая работоспособность, острота зрения, возникает переоценка собственных возможностей, ухудшаются цветоощущение, пространственное восприятие и способность оценивать расстояние до предметов. По мере усиления опьянения изменяется эмоциональное состояние: одни люди становятся

беспричинно веселыми, другие - агрессивными и подозрительными. Усиливается торможение в коре больших полушарий, от влияния коры освобождаются центры ствола головного мозга.

► Опынение средней степени (1,5-3 г/л): бессвязная речь, шаткая походка, диплопия, нистагм. В этой стадии нарушаются функции коры больших полушарий, базальных ганглиев, мозжечка, центра глазодвигательного нерва в среднем мозге, спинного мозга.

► Тяжелое опынение (3-5 г/л): сопорозное состояние, сменяемое комой с нарушением функций центра терморегуляции гипоталамуса и жизненно важных центров продолговатого мозга. Характерны судороги, гипотермия, холодный липкий пот, угнетение дыхания и сердечной деятельности. Уменьшается АД, развивается отек мозга и легких. Вначале нарушается внешнее дыхание из-за обтурационно-аспирационных осложнений, при глубокой коме угнетается дыхательный центр. Необходима дифференциальная диагностика с диабетической и гипогликемической комой, кардиоваскулярной катастрофой, переломом черепа.

Нейротоксические эффекты обусловлены действием этанола на мембраны нейронов, метаболизм белков, липидов и углеводов. Этанол, разделяя жирно-кислотные цепи фосфолипидов, нарушает микровязкость мембран. Это изменяет активность мембраносвязанных рецепторов, ферментов и проницаемость ионных каналов, в частности, уменьшается активность Na^+ , K^+ -зависимой АТФазы, повышается проницаемость кальциевых каналов, нарушается депонирование ионов кальция в ЭПР и митохондриях. Против поврежденных этанолом белков образуются аутоантитела.

Образованный в алкогольдегидрогеназной реакции НАДН нарушает реакции цикла трикарбоновых кислот, β -окисление жирных кислот и продукцию АТФ. При отравлении этанолом в плазме повышается содержание жирных кислот, глицерина, пирувата и лактата, развиваются метаболический ацидоз и гипогликемия.

Угнетение ЦНС при тяжелом опынении обусловлено усилением ГАМК-ергического и серотонинергического торможения в гиппокампе, таламусе и мозжечке. Этанол активирует субъединицы $\alpha_4\delta$ или $\alpha_6\delta$ внесинаптических ГАМК_A-рецепторов и 5-HT₃-рецепторы. Продукт окислительного дезаминирования серотонина 5-оксииндолацетальдегид не превращается в соответствующую кислоту, а трансформируется в 5-окситриптофол, значительно угнетающий ЦНС.

Нейроны и нейроглия набухают и подвергаются дистрофии, барьерная функция ГЭБ нарушается, и, как следствие, увеличивается поступление этанола в головной мозг. Смерть от паралича дыхательного центра наступает при концентрации этанола в плазме 5-8 г/л.

Невсосавшийся этанол удаляют из желудка. При сохраненном сознании принимают внутрь раствор поваренной соли как рвотное средство. При отсутствии сознания и у детей раннего возраста желудок промывают 2% раство-

ром натрия гидрокарбоната. Активированный уголь не применяют, так как он плохо сорбирует этанол. Используют солевые слабительные средства, проводят гемодиализ.

Для ликвидации ацидоза внутривенно вводят раствор натрия гидрокарбоната, при гипогликемии вливают раствор глюкозы*. Электролитные нарушения устраняют внутривенной инфузией кальция хлорида и калия и магния аспарагината. **Метадоксин** ускоряет реокисление НАДН в НАД⁺, улучшает биоэнергетику головного мозга, повышает в нейронах содержание восстановленного глутатиона, тормозит перекисные процессы, оказывает противорвотное действие. Метадоксин вводят внутримышечно или внутривенно.

При нарушении дыхания необходимо проводить ИВЛ с аспирацией содержимого дыхательных путей и ингаляцией кислорода. Назначение analeптиков (например, никетамида) не рекомендовано из-за опасности судорог и повышения потребности головного мозга в кислороде.

Для поддержания функций сердечно-сосудистой системы внутривенно вливают кровезаменители и препараты глюкокортикоидов (преднизолон). При нормальной функции почек и отсутствии сердечной недостаточности показан щелочной форсированный диурез. Важные мероприятия при интоксикации этанолом - стимуляция антитоксической функции печени с помощью гепатопротективных средств и интенсивная витаминизация (витамины групп В, С и Е).

Действие на сердечно-сосудистую систему

По данным ВОЗ, около четверти сердечно-сосудистых заболеваний этиологически связаны с приемом алкогольных напитков. Симптомы сердечнососудистой патологии у алкоголиков диагностируют вдвое чаще, чем изменения в печени. Этанол даже при однократном приеме оказывает капилляротоксическое действие. При повторном употреблении вызывает микроангиопатию, артериосклероз, периваскулярные кровоизлияния и фиброз, повышает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов.

Сосудистые нарушения наиболее выражены в головном мозге, сердце, легких, почках. В головном мозге появляются очаги некрозов и кровоизлияний. При тяжелой интоксикации возможны алкогольная энцефалопатия, ишемический инсульт, кровоизлияния в субарахноидальное пространство и желудочки мозга.

При хроническом алкоголизме могут развиваться фибрилляция предсердий и другие суправентрикулярные тахикардии, дилатационная кардиомиопатия, миокардит, ХСН, ИБС со всеми клиническими проявлениями, включая инфаркт миокарда.

В патогенезе алкогольной болезни сердца большое значение имеют повышенная секреция адреналина и выделение норадреналина из адренергических окончаний в сердце. Катехоламины суживают коронарные сосуды, повышают возбудимость и кислородный запрос миокарда. В кардиомиоцитах накапливаются триглицериды, активируется перекисное окисление липидов, образуются провоспалительные цитокины, нарушается депонирование ионов кальция, митохондрии и миофибриллы подвергаются деструкции.

Доказано, что в 20% случаев артериальная гипертензия связана с регулярным приемом этанола. Патогенез артериальной гипертензии обусловлен выделением катехоламинов под влиянием этанола и ацетальдегида, увеличением содержания ангиотензина II в плазме, головном мозге и сердце, гипокалиемией и гипомagneмией.

Действие на органы пищеварения и обмен веществ

Этанол в низких концентрациях (3-20%) стимулирует выделение гистамина и гастрина, повышает секрецию хлороводородной кислоты и слизи в составе желудочного сока, раздражает слизистую оболочку желудка. В высоких концентрациях (25-60%) тормозит секрецию хлороводородной кислоты и пепсина, оказывает прижигающее действие с компенсаторным ростом секреции слизи, вызывает пилороспазм.

При хроническом алкоголизме сначала развивается гиперацидный эрозивный гастрит, затем - хронический атрофический гастрит с истощением секреторной функции желез желудка. Повышаются вероятность заражения *Helicobacter pylori* и риск заболевания раком желудка. В кишечнике нарушается всасывание аминокислот и витаминов В₁, В₆, В₁₂, С, D, фолиевой кислоты.

Эпизодическое употребление некрепких алкогольных напитков вызывает запор или диарею в зависимости от количества ароматических масел в напитках и от рациона питания. Для хронического алкоголизма характерны эрозивный эзофагит, энтерит с синдромом мальабсорбции, острый и хронический панкреатит.

Хорошо известно неблагоприятное действие этанола на печень. При биотрансформации этанола образуется большое количество ацетил-КоА, смещается в сторону восстановленных форм соотношение пиридиннуклеотидов (НАДН и НАДФН). Это нарушает метаболизм липидов печени.

- ▶ Ускоряются синтез жирных кислот, их этерификация и образование три-глицеридов.
- ▶ Увеличивается захват жирных кислот из плазмы при участии транспортного белка (этанол повышает его синтез).
- ▶ Возрастает продукция холестерина и его эфиров.
- ▶ Уменьшается активность лизосомальных липаз, катализирующих расщепление нейтрального жира.
- ▶ Тормозится β -окисление жирных кислот в митохондриях.
- ▶ Нарушаются включение жиров в ЛПОНП и элиминация липопротеинов в плазму (рис. 22.1).

В печени этанол активирует перекисное окисление мембранных фосфолипидов, истощает ресурсы эндогенных антиоксидантов, особенно значительно - системы глутатиона. В составе фосфолипидов повышает долю насыщенных жирных кислот за счет уменьшения количества арахидоновой кислоты. Тормозит синтез простагландинов. Вызывает набухание и деструкцию митохондрий, подавляет аэробное дыхание и образование макроэргов, ориентирует метаболизм гепатоцитов на анаэробные пути, что сопровождается развитием метаболического ацидоза. Образующийся лактат увеличивает синтез коллагена.



Рис. 22.1. Механизм развития алкогольной жировой дистрофии печени

Поражение печени прогрессирует по схеме: жировая дистрофия (алкогольный стеатоз) - стеатогепатит - цирроз печени. Алкогольный цирроз печени протекает с тяжелыми осложнениями - энцефалопатией, портальной гипертензией, асцитом, контрактурой Дююитрена, атрофией половых желез. Летальность от алкогольного гепатита и цирроза печени достигает 5-20%. Причины смерти - энцефалопатия, выраженный асцит, кровотечение. При приеме парацетамола на фоне алкогольного цирроза может развиваться молниеносный некроз печени.

Гепатотоксическое действие этанола усиливается при неполноценном питании, синдроме мальабсорбции глюкозы, витаминов, аминокислот. Алкогольный цирроз печени чаще развивается у людей, употребляющих красные вина, богатые железом.

Злоупотребление алкоголем может быть этиологическим фактором рака печени, так как на фоне индукции цитохрома P450 ускоряется метаболическая активация канцерогенов.

Действие на систему крови и иммунотоксичность

При регулярном употреблении этанол нарушает всасывание, депонирование и метаболизм витамина B₁₂ и фолиевой кислоты с опасностью макроцитарной анемии. Нередко развиваются тромбоцитопения, вакуолизация клеток-предшественников миелоидного и лимфоидного роста кроветворения. В крови появляются безуглеводистый (десилизированный) трансферрин (соединение трансферрина с ацетальдегидом) и модифицированный ацетальдегидом гемоглобин.

При хроническом алкоголизме тормозится миграция лейкоцитов в очаг воспаления, повышается продукция иммуноглобулинов, образуются антитела к неоантигенам, таким как алкогольный гиалин и белки, поврежденные ацетальдегидом и свободными радикалами. Ацетальдегид сенсibiliзирует Т-лимфоциты и повышает их цитотоксические свойства, стимулирует продукцию ФНОα и интерлейкинов-1, -6, -8. Этанол уменьшает резистентность к инфекции.

Алкогольный синдром плода

Алкогольный синдром плода формируется при злоупотреблении алкоголем в период беременности. Его типичные симптомы - микроцефалия, гипоплазия верхней губы, короткий нос, дефекты конечностей, сердца и половых органов. У 12% детей, рожденных матерями, злоупотреблявшими алкоголем во время беременности, диагностируют недоразвитие головного мозга и слабоумие. Критическое количество этанола, вызывающее пороки развития, составляет 60-80 г в неделю (в пересчете на абсолютный этанол).

Механизмы эмбриотоксического и тератогенного действия этанола - мутации генов в половых клетках женщин и мужчин; прямое токсическое действие этанола и ацетальдегида на метаболические процессы у плода; нарушение кровообращения в плаценте; калорийная, белковая и витаминная неполноценность питания беременной.

ХРОНИЧЕСКИЙ АЛКОГОЛИЗМ

Этанол при систематическом употреблении вызывает типичные симптомы наркомании - психическую, физическую зависимость и привыкание. Для хронического алкоголизма характерны эмоциональная лабильность, прогрессивное ослабление интеллекта и памяти, искажение восприятия. У больных изменяется чувствительность к этанолу: концентрация в плазме 3-4 г/л не сопровождается угнетением ЦНС.

Патогенез хронического алкоголизма обусловлен нарушением функций медиаторных систем головного мозга. На этапе эйфории и повышения двигательной активности этанол стимулирует синтез и выделение дофамина в системе положительного подкрепления - синапсах прилегающего ядра переднего стриатума и вентрального ядра покрышки среднего мозга, активирующих лимбическую систему, префронтальную и височную кору. Постепенно ресурсы дофамина истощаются в результате его интенсивного метилирования под влиянием КОМТ и окислительного дезаминирования при участии MAO (нарушается синтез эндогенного ингибитора MAO - белка трибулина). Дефицит дофамина сопровождается уменьшением общего тонуса, работоспособности, депрессией. При повторном приеме этанол стимулирует выброс остатка дофамина и временно улучшает самочувствие. В итоге формируется психическая зависимость.

Серьезным повреждающим фактором является метаболит этанола - ацет-альдегид. Он в 30 раз токсичнее этанола. Как известно, альдегиддегидрогеназа окисляет не только ацетальдегид, но и биогенные альдегиды - продукты окислительного дезаминирования дофамина, норадреналина и серотонина. При хроническом алкоголизме альдегиддегидрогеназа «отвлекается» на окисление ацетальдегида и меньше участвует в инактивации биогенных альдегидов. Биогенные альдегиды, конденсируясь с моноаминами, образуют морфиноподобные вещества.

Ацетальдегид в комплексе с дофамином образует галлюциноген тетраги-дроизохинолиновой структуры - сальсолинол. При конденсации ацетальде-

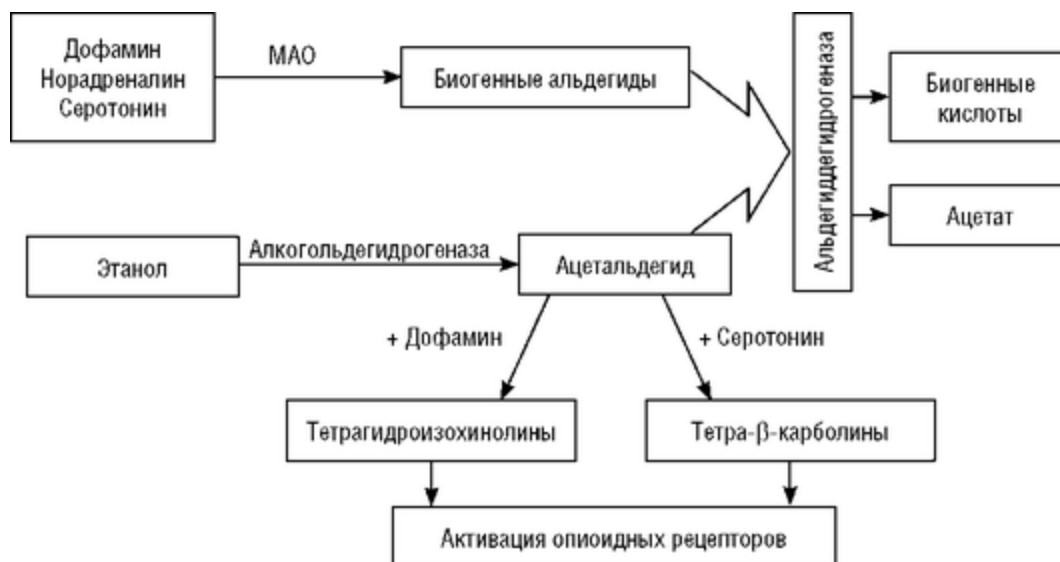


Рис. 22.2. Влияние ацетальдегида на метаболизм моноаминов головного мозга

ацетальдегида с серотонином образуется ингибитор MAO β-карболиновой структуры со свойствами галлюциногена - гармалин. Эти галлюциногены повышают выделение энкефалинов и β-эндорфина и прямо активируют опиоидные рецепторы (рис. 22.2).

Этанол усиливает действие возбуждающего медиатора глутаминовой кислоты на NMDA-рецепторы, активируя сайт связывания глицина на этих рецепторах. NMDA-рецепторы открывают кальциевые

каналы и повышают вход Ca^{2+} в нейроны, что сопровождается набуханием, повреждением митохондрий и лизосом и гибелью нейронов.

Воздержание от употребления этанола вызывает у больных хроническим алкоголизмом абстинентный синдром. Его клинические симптомы появляются поэтапно.

► Первая стадия (начало через 8 ч, длительность до 48 ч): алкогольная жажда, раздражительность, тревога, нарушение восприятия, расстройство сна, головная боль, головокружение, потливость, тахикардия, повышение АД, анорексия, тошнота, рвота.

► Вторая стадия (в течение 48-72 ч): усиление проявлений первой стадии, генерализованный тремор, иллюзии, слуховые, тактильные и зрительные галлюцинации.

► Третья стадия (в течение 72-105 ч): психомоторное возбуждение, бред, галлюцинации, дезориентация, клонико-тонические судороги, повышение температуры тела и АД, аритмия, профузное потоотделение.

Тяжелая форма абстинентного синдрома получила название алкогольного делирия или белой горячки (лат. *delirium tremens* - трясущееся помрачение). Почему в названии появилось прилагательное «белая», точно неизвестно. Возможно, оно отражает бледность кожи у части больных, хотя в большинстве случаев характерна гиперемия кожи лица и груди.

Для купирования абстинентного синдрома необходимы дезинтоксикационные мероприятия - введение препаратов витаминов B_1 , B_6 , B_{12} , никотиновой и аскорбиновой кислоты, метадоксина, электролитов, анксиолитиков, ликвидация метаболического ацидоза, форсированный диурез, гемодиализ, плазмаферез.

Лечение хронического алкоголизма должно основываться на добровольном согласии пациентов, их активном сотрудничестве с врачом, полном отказе от употребления алкоголя. Используют фармакотерапевтические, психотерапевтические и социальные методы.

Для сенсibiliзирующей аверсивной терапии применяют ингибиторы альдегиддегидрогеназы - **дисульфирам** и **цианамид**. Они нарушают окисление ацетальдегида и вызывают его накопление в организме. При приеме этанола на фоне действия дисульфирама и цианамида возникают гиперемия лица, шеи, груди («красная болезнь»), пульсирующая головная боль, одышка, страх смерти, судороги, потливость, тахикардия, боль в области сердца, ортостатическое снижение АД, слюнотечение, тошнота, рвота. Приступ вегетативных расстройств развивается после употребления любых содержащих алкоголь продуктов и препаратов, включая приправы, ферментированный уксус, сиропы от кашля, настойки, экстракты, лосьоны для втирания в кожу. У больных формируется отрицательный условный рефлекс на прием алкоголя.

Сенсибилизирующий эффект дисульфирама наступает через 12 ч и длится 10-14 ч. Латентный период обусловлен его преобразованием в активный метаболит диэтилтиометилкарбамат. Цианамид вызывает симптомы интоксикации ацетальдегидом спустя 45-60 мин, продолжительность его действия - 12 ч.

Дисульфирам используют как антиоксидант в производстве резины. В конце 1940-х годов два датских терапевта изучали на себе противогельминтное действие дисульфирама. Они обратили внимание на плохое самочувствие после приема алкогольного коктейля и предположили, что дисульфирам изменяет реакцию организма на этанол. Эти врачи провели экспериментальные и клинические исследования ди-сульфирама как средства для лечения хронического алкоголизма.

Активный метаболит дисульфирама диэтилтиометилкарбамат необратимо ингибирует альдегиддегидрогеназу митохондрий и цитозоля клеток, а также связывает медь, цинк и другие металлы в хелатные комплексы, поэтому нарушает функции металлосодержащих ферментов - алкогольдегидрогеназы и дофамин-Р-гидроксилазы. Кроме того, он тормозит синтез норадреналина в нервных окончаниях, ингибирует тиоловые ферменты и цитохром P450 печени.

При приеме этанола на фоне действия дисульфирама концентрация ацетальдегида в плазме в 5-10 раз превышает концентрацию, создаваемую при употреблении одного этанола. Проба с дисульфирамом заканчивается сильным истощением и сном.

Дисульфирам обладает гепатотоксичностью, вызывает головную боль, головокружение, вялость, чесночный или металлический привкус во рту, диспепсию, угре-подобную сыпь, крапивницу. В редких случаях при приеме дисульфирама возникают периферическая невропатия, психоз, ацетонемия, в 10-20 раз повышается концентрация никеля и свинца в плазме.

Цианамид переносится лучше дисульфирама. Изредка он вызывает усталость, сонливость, лейкоцитоз.

Оба средства противопоказаны больным сердечно-сосудистыми заболеваниями, при патологии печени и почек, людям старше 60 лет, при беременности и грудном вскармливании. Дисульфирам не назначают лицам, работающим с металлами.

Для ослабления алкогольной мотивации и стабилизации ремиссии применяют лекарственные средства, нормализующие метаболизм нейромедиаторов:

- ▶ антагонисты опиоидных рецепторов налтрексон и налмефен;
- ▶ антидепрессанты флувоксамин, тианептин, тразодон, миртазапин;
- ▶ антагонист NMDA-рецепторов со свойствами агониста AMPA-рецепторов мексантин;
- ▶ анксиолитики группы агонистов бензодиазепиновых рецепторов диазепам, алпразолам, лоразепам, феназепам;
- ▶ противосудорожное средство с нормотимическим эффектом карбамазепин .---

Глава 23 СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА

Снотворные средства облегчают засыпание, увеличивают глубину и продолжительность сна, применяются для лечения инсомнии (от лат. *in* - отрицание, *somnus* - сон).

Бодрствование включается и поддерживается восходящей импульсацией лимбической системы и ретикулярной формации среднего мозга. Эти структуры оказывают на кору больших полушарий неспецифическое активирующее влияние. В стволе мозга во время бодрствования преобладают функции холи-нергических, адренергических, серотонинергических и глутаматергических нейронов. Нейроны дорсального и латерального гипоталамуса выделяют пептидные медиаторы орексины А и В (от греч. *orex* - аппетит, так как орексины участвуют в регуляции аппетита). Орексины активируют метаботропные, сопряженные с G-белками рецепторы OX_1 и OX_2 . Рецепторы OX_1 повышают активность дофаминергических нейронов. Продукция орексинов снижена при нарколепсии и катаплексии¹.

ЭЭГ бодрствования десинхронизирована - высокочастотная и низкоамплитудная, на ней преобладает β -ритм. Нейроны генерируют потенциалы действия несинхронно, в индивидуальном непрерывном частом режиме.

Сон представляет собой генетически детерминированное состояние теплокровных животных с закономерной последовательной сменой полисомнографических картин в виде циклов, фаз и стадий. Продолжительность сна у новорожденных составляет 12-16 ч в сутки, у взрослых - 6-8 ч, у пожилых - 5-6 ч. Сон в темное время суток наступает под влиянием циркадиан-ных ритмов, генерируемых супрахиазматическим ядром гипоталамуса. Это ядро образует широкие связи с гипногенной системой ствола мозга.

По данным полисомнографии (одновременной регистрации ЭЭГ, элек-троокулографии и электромиографии) и контроля вегетативных функций в структуре сна выделяют медленную и быструю фазы, объединенные в циклы по 1,5-2 ч. В течение ночного сна сменяется 4-5 циклов. В вечерних циклах быстрый сон представлен очень мало, в утренних его доля увеличивается. Всего медленный сон занимает 75-80%, быстрый - 20-25% продолжительности сна.

¹ Нарколепсия характеризуется дневными приступами непреодолимой сонливости с внезапным засыпанием, нарушением ночного сна, галлюцинациями. Катаплексия - симптом нарколепсии,

проявляется кратковременными приступами резкого снижения мышечного тонуса при сильных эмоциях и кошмарными сновидениями.

СТРУКТУРА СНА

Медленный сон

Для обозначения медленной фазы сна используют несколько синонимичных терминов: «медленноволновой», «ортодоксальный», «синхронизированный», «переднемозговой», «сон без быстрых движений глаз», или «не-REM-сон» (от англ. rapid eye movements - быстрые движения глаз). Медленный сон поддерживается синхронизирующей системой таламуса, переднего гипоталамуса и ядер шва. В стволе мозга преобладают функции ГАМК- и серотонинергических нейронов, выделяются аденозин и пептид галамин. Медиаторы угнетают систему бодрствования. Глубокий сон с δ -ритмом на ЭЭГ регулируется δ -пептидом сна. ЭЭГ медленного сна синхронизирована - высокоамплитудная и низкочастотная. Мозг функционирует как ансамбль нейронов, которые синхронно генерируют пачки низкочастотных потенциалов действия. Разряды чередуются с длительными паузами молчания.

В фазе медленного сна движения глаз медленные и вращательные, в пределах физиологических границ уменьшаются тонус скелетных мышц, температура тела, АД, частота дыхания и сердечных сокращений. Медленный сон необходим для восстановления функций. В этой фазе усиливаются анаболические процессы: синтезируются АТФ, РНК и белки, выделяются мелатонин (МТ), гормон роста, пролактин. Дефицит медленного сна сопровождается хронической усталостью, тревогой, раздражительностью, ухудшением умственной работоспособности, двигательной неуравновешенностью.

Медленный сон неоднороден по глубине и состоит из четырех стадий.

- I стадия - поверхностный сон, или дремота с β - и θ -ритмами на ЭЭГ, непроизвольными мышечными вздрагиваниями - сонными миоклониями (гипнотическими подергиваниями).
- II стадия - сон с сонными веретенами (колебания синусоидальной формы с частотой 12-15,0 Гц) и К-комплексами (крутая отрицательная волна на ЭЭГ с последующей положительной медленной волной). Спящий не реагирует на происходящие вокруг события, движения глаз минимальные, мышечный тонус значительно снижен.
- III-IV стадии - глубокий сон с δ -волнами.

Продолжительность поверхностного сна у молодого взрослого человека составляет примерно 5%, сна с сонными веретенами - 50%, глубокого сна - 20-25% общей длительности сна.

Быстрый сон

Для обозначения быстрого сна используют также термины: «парадоксальный», «десинхронизированный», «заднемозговой», «сон с быстрыми движениями глаз», или «REM-сон». Быстрый сон регулирует ретикулярная формация моста и продолговатого мозга. В стволе мозга преобладает функция холинергических нейронов, активна также часть глутаматергических нейронов. Аце-тилхолин и глутаминовая кислота вызывают деполяризацию нейронов коры больших полушарий, лимбической системы и базальных ганглиев. ЭЭГ быстрого сна десинхронизирована, на ней преобладает пилообразный θ -ритм.

Характерны полное расслабление скелетных мышц (кроме глазных мышц и диафрагмы), быстрые движения глаз, учащенное дыхание и пульс, небольшой подъем АД. Во время быстрого сна спящий видит сновидения. Преобладает симпатический тонус, увеличена секреция адреналина и глюкокортикоидов.

Во время быстрого сна нейроны активны, но не воспринимают восходящую информацию от органов чувств и не передают нисходящие сигналы к скелетным мышцам и внутренним органам. Быстрый сон необходим для психологической защиты, эмоциональной разрядки, отбора информации и консолидации долговременной памяти. Забывается ненужная информация, формируются программы будущей деятельности. При укорочении быстрого сна возникают нервное возбуждение, зрительные и слуховые галлюцинации, ухудшаются память и способность к обучению.

После депривации одной из фаз сна в восстановительном периоде компенсаторно происходит ее гиперпродукция. Наиболее уязвим быстрый и глубокий (стадии III-IV) медленный сон.

ХАРАКТЕРИСТИКА СНОТВОРНЫХ СРЕДСТВ

Снотворные средства назначают только при хронической инсомнии, когда сон нарушен в течение 3-4 нед. Современные снотворные средства относятся к трем генерациям.

- Средства I генерации - производные барбитуровой кислоты (барбитураты).
- Средства II генерации - производные бензодиазепина.
- Средства III генерации - новые аналоги производных бензодиазепина (Z-препараты), доксиламин, суворексант.

Сведения о применении и сравнительные характеристики снотворных средств приведены в табл. 23.1, 23.2.

Таблица 23.1. Снотворные средства

Снотворные средство	Показания к применению	Период полужизни, ч
<i>Производные бензодиазепина</i>		
Нитразепам	Инсомния, тревожные состояния, алкогольная абстиненция	25
Оксазепам	Инсомния, тревожные состояния	6-8
<i>Аналоги производных бензодиазепина</i>		
Зопиклон	Инсомния	5
Золпидем	Инсомния	2
Залеплон	Инсомния	1
<i>Производные этаноламина</i>		
Доксиламин	Инсомния	11-12
Снотворные средство	Показания к применению	Период полужизни, ч
<i>Блокаторы орексиновых рецепторов</i>		
Суворексант	Инсомния	12
<i>Барбитураты</i>		
Фенобарбитал	Инсомния, эпилепсия	80-120

Таблица 23.2. Влияние снотворных средств на продолжительность и структуру сна

Показатель	Бензодиазепины	Зопиклон	Золпидем, залеплон	Барбитураты
Длительность сна	↑	↑	↑	↑
Время засыпания	↓	↓↓	↓↓	↓
Медленный δ-сон	↓	↓	↑	↓↓
Быстрый сон	↓	—	—	↓↓
Движения во сне	↓	↓	↓	↓
Ночные пробуждения	↓	↓	↓	↓

Примечание: ↑ — увеличение; ↓ — уменьшение; «—» — отсутствие изменений.

Попытки лечения инсомнии с помощью средств, угнетающих ЦНС, известны с глубокой древности. В качестве снотворных средств применяли травы, алкогольные напитки, спиртовую настойку опия лауданум. В 2000 г. до н.э. ассирийцы улучшали сон ягодами красавки, в 1550 г. до н.э. египтяне использовали при инсомнии опий. В XIX в. в медицинскую практику были введены бромиды, хлоралгидрат, паральдегид, уретан, сульфонал. Хлоралгидрат и паральдегид обладают сильным раздражающим влиянием на пищеварительный тракт, малой широтой терапевтического действия, повреждают сердце, печень и почки, вызывают лекарственную зависимость.

Барбитуровую кислоту (малонилмочевина, 2,4,6-триоксогексагидропиримидин) синтезировал в 1864 г. Адольф Байер в лаборатории знаменитого химика Фридриха Августа Кекуле в бельгийском городе Генте. Название кислоты происходит от слов *Barbara* (Байер осуществил синтез в день памяти святой Варвары) и *urea* - «мочевина». Барбитуровая кислота оказывает слабое седативное действие и лишена снотворных свойств. Снотворный эффект появляется у ее производных, имеющих ариль-ные и алкильные радикалы при углероде в 5-м положении. Первое соединение этой группы - барбитал (веронал*) предложили в качестве снотворного средства в 1903 г. немецкие фармакологи Эмиль Фишер и Йозеф Меринг. Название веронал* дано в честь итальянского города Верона, где в трагедии У. Шекспира «Ромео и Джульетта» главная героиня, чтобы казаться умершей, приняла раствор с сильным снотворным эффектом. Фенобарбитал для лечения инсомнии и эпилепсии применяют с 1912 г. Всего синтезировано более 2500 барбитуратов, из них в медицинской практике использовалось в разное время около десяти. С середины 1960-х годов лидерами среди снотворных средств стали производные бензодиазепина. Синтезировано около 3000 соединений этой группы, медицинское значение в разное время имели 15.

Фармакодинамика снотворных средств различных генераций отличается очередностью появления эффектов при увеличении дозы.

- Барбитураты в малых дозах вызывают одновременно снотворный, проти-вотревожный, амнестический, противосудорожный и центральный мио-релаксирующий эффекты, сон оценивается как вынужденный, близкий к наркотическому.
- Бензодиазепины в малых дозах оказывают противотревожное и седативное действие, при повышении дозы присоединяется снотворное, амнестиче-ское, противосудорожное и центральное миорелаксирующее влияние.
- Аналоги производных бензодиазепина в малых дозах проявляют седа-тивныe и снотворные свойства, по мере увеличения дозы добавляются противотревожный и противосудорожный эффекты. Доксиламин и суво-рексант оказывают селективное снотворное действие.

Производные бензодиазепина

Бензодиазепин представляет собой семичленное кольцо 1,4-дiazепина, соединенное с бензолом.

Снотворные средства группы бензодиазепина - **нитразепам** и **оксазепам** - близки к седативным анксиолитикам и оказывают противотревожное, седа-тивное, амнестическое, противосудорожное, центральное миорелаксирующее действие. Их эффекты обусловлены активацией бензодиазепиновых рецепторов - аллостерических модуляторов ГАМК_A-рецепторов. При активации бензодиазепиновых рецепторов усиливается кооперация ГАМК с ГАМК_A-рецеп-торами. Это сопровождается повышением

проницаемости мембран для входа ионов хлора, развитием гиперполяризации нейронов и ГАМК-ергического торможения в коре больших полушарий, лимбической системе (гиппокампе, амигдале), стриатуме, таламусе, гипоталамусе, мозжечке, ретикулярной формации, спинном мозге.

Производные бензодиазепина облегчают засыпание, уменьшают количество ночных пробуждений и двигательную активность во сне, удлиняют сон. В структуре сна, вызванного бензодиазепином длительного действия нитразепамом, преобладает II стадия медленного сна, хотя III-IV стадии и быстрый сон сокращаются в меньшей степени, чем при приеме барбитуратов. Пост-сомническое действие проявляется сонливостью, вялостью, мышечной слабостью, замедлением психических и двигательных реакций, нарушением координации движений и способности к концентрации внимания, антероградной амнезией (потерей «эпизодической» памяти на текущие события), артериальной гипотензией, усилением секреции бронхиальной слизи, ослаблением полового влечения. Последствие особенно выражено у пожилых больных.

Средство короткого действия оксазепам меньше нарушает физиологическую структуру сна. Пробуждение после приема оксазепама не сопровождается выраженными симптомами последствия.

Возможна парадоксальная реакция на прием бензодиазепинов в виде эйфории, отсутствия отдыха, гипоманиакального состояния, галлюцинаций. При быстром прекращении их приема может развиваться синдром отдачи, появятся

жалобы на возвратную инсомнию, ночные кошмары, плохое настроение, раздражительность, головокружение, тремор и отсутствие аппетита. Некоторые пациенты продолжают прием снотворных средств не столько для улучшения сна, сколько для устранения неприятных проявлений синдрома отдачи. Снотворный эффект средства длительного действия нитразепама сохраняется на протяжении 3-4 нед систематического приема, эффект средства короткого действия оксазепама сохраняется в течение 3-14 дней.

Производные бензодиазепина обычно не нарушают дыхания, вызывают лишь легкую артериальную гипотензию и тахикардию. При заболеваниях легких создают опасность гиповентиляции и гипоксемии, так как уменьшают тонус дыхательной мускулатуры и чувствительность дыхательного центра к углекислому газу. При периферическом обструктивном ночном апноэ-гипопноэ снотворные средства как центральные миорелаксанты усиливают расслабление мышц мягкого нёба и глотки и нарушают поток воздуха в дыхательные пути.

Синдром обструктивного ночного апноэ-гипопноэ встречается у 2-9% населения, чаще у мужчин старше 40 лет с избыточной массой тела. При ночном апноэ (от греч. *apnoia* - отсутствие дыхания) дыхательный поток прекращается или становится ниже 20% исходного, при гипопноэ - ниже 50% исходного потока. Число эпизодов составляет не менее 15 в течение часа, их продолжительность - 10-40 с.

Z-препараты по первой букве международного непатентованного названия) активируют бензодиазепиновые рецепторы и аллостерически усиливают ГАМК-ергическое торможение в лимбической системе.

Аналоги производных бензодиазепина оказывают выраженное снотворное действие, слабо нарушают физиологическую структуру сна. При их приеме не возникает ощущения «искусственности» сна, не снижаются работоспособность, скорость психических реакций, бдительность. Снотворный эффект сохраняется в течение недели после прекращения приема, синдром отдачи не возникает (возможно ухудшение сна только в первую ночь после отмены). В больших дозах проявляют противотревожные и противосудорожные свойства.

Новые аналоги производных бензодиазепина быстро всасываются из кишечника. Зопиклон и золпидем имеют биодоступность при приеме внутрь около 70%. Биодоступность залеплона уменьшена до 30% вследствие преси-стемной элиминации. Связь с белками плазмы для зопиклона составляет 45%, золпидема - 92%, залеплона - 60%. Z-препараты хорошо проникают через

гистогематические барьеры, включая ГЭБ и плаценту, не преобразуются в активные метаболиты. Период полуэлиминации зопиклона составляет 5 ч, золпидема - 2 ч, залеплона - 1 ч.

Зопиклон и золпидем при приеме в больших дозах вызывают у 3-5% пациентов головокружение, сонливость, депрессию, раздражительность, спутанность сознания и антероградную амнезию. При приеме зопиклона больные жалуются на сильную горечь и сухость во рту. Z-препараты противопоказаны при дыхательной недостаточности, обструктивном ночном апноэ-гипо-пноэ, тяжелых заболеваниях печени, беременности, детям до 15 лет. В период грудного вскармливания запрещено применение зопиклона (концентрация в грудном молоке составляет 50% уровня в плазме), допустимо осторожное использование золпидема и залеплона (концентрация в грудном молоке - 0,02% уровня в плазме).

Производные этаноламина

Доксиламин блокирует H_1 -рецепторы и м-холинорецепторы в ретикулярной формации ствола головного мозга. Укорачивает I и удлиняет II стадию медленного сна, не изменяет продолжительности III и IV стадий и быстрого сна, сокращает продолжительность ночных пробуждений, ослабляет возвратную инсомнию, возникающую после прекращения приема других снотворных средств. Действие сохраняется в течение недели после отмены. Доксиламин обладает незначительным дневным последствием, хотя его период полуэлиминации составляет 11-12 ч. Выводится в неизменном виде (60% дозы) и в форме неактивных метаболитов с мочой и желчью. Побочные эффекты док-силамина обусловлены блокадой периферических м-холинорецепторов. Он может ослаблять аккомодацию, повышать температуру тела, вызывать сухость во рту, запор и дизурию. У пожилых возможен делирий. Доксиламин противопоказан при закрытоугольной глаукоме, уретропростатических заболеваниях, беременности, детям до 15 лет. На период приема доксиламина прекращают грудное вскармливание.

Антагонисты рецепторов орексина

Суворексант селективно и обратимо блокирует в гипоталамусе орекси-новые рецепторы OX_1 и OX_2 , поддерживающие бодрствование. При приеме внутрь всасывается с биодоступностью 62%. Связь с альбуминами и кислым α_1 -гликопротеином плазмы - 99%. В печени окисляется изоферментами 3A4 и 2C19 в неактивный метаболит, выводимый с желчью и мочой. Период полуэлиминации - 12 ч.

Суворексант применяют при инсомнии с нарушением засыпания и частыми ночными пробуждениями. Может вызывать дневную сонливость. Противопоказан при заболеваниях печени, беременности, грудном вскармливании, людям моложе 18 лет. Не комбинируют с индукторами и ингибиторами изофермента 3A4 цитохрома P450.

Барбитураты

В группе барбитуратов сохранил относительное значение **фенобарбитал**. Он вызывает сон через 30-40 мин, снотворный эффект сохраняется в течение

6-8 ч.

Барбитураты являются лигандами барбитуратных рецепторов. В малых дозах они аллостерически усиливают действие ГАМК на ГАМК_A-рецепторы. При этом удлиняется время открытия хлорных каналов, увеличивается поступление в нейроны анионов хлора, развиваются гиперполяризация и торможение нейронов. В больших дозах барбитураты прямо активируют ГАМК_A-рецепторы, тормозят выделение возбуждающих нейромедиаторов - ацетилхолина и глутаминовой кислоты, блокируют AMPA-рецепторы и каинатные рецепторы.

Барбитураты уменьшают активность ретикулярной формации среднего мозга, что способствует наступлению сна. Угнетают также гипногенную систему заднего мозга, отвечающую за быстрый сон. В итоге преобладает синхронизирующее влияние на кору больших полушарий системы медленного сна - таламуса, переднего гипоталамуса и ядер шва.

Барбитураты облегчают засыпание, увеличивают продолжительность сна. В картине сна преобладают II и III стадии медленного сна, сокращаются поверхностная I и глубокая IV стадии медленного сна и быстрый сон. Дефицит быстрого сна имеет нежелательные последствия. Возможно развитие

повышенной тревожности и даже психоза. Прекращение приема барбитуратов сопровождается гиперпродукцией быстрого сна с частыми пробуждениями, кошмарными сновидениями, чувством непрекращающейся умственной деятельности. Вместо 4-5 эпизодов быстрого сна за ночь возникает от 10-15 до 25-30 эпизодов. Страх перед этими нарушениями вызывает психологическую зависимость. При приеме барбитуратов в течение 5-7 дней физиологическая структура сна восстанавливается только через 5-7 нед после отмены.

Барбитураты являются индукторами ферментов метаболизма. Они вдвое ускоряют биотрансформацию стероидных гормонов, желчных кислот, витаминов D, K, фолиевой кислоты и лекарственных средств с метаболическим клиренсом. Индукция может сопровождаться развитием рахитоподобной

остеопатии, кровотечения, макроцитарной анемии, тромбоцитопении, метаболической несовместимости при комбинированной фармакотерапии. Барбитураты повышают активность алкогольдегидрогеназы и синтазы δ -амино-левулиновой кислоты. Последний эффект опасен обострением порфирии.

Несмотря на индукцию цитохрома P450 фенobarбитал подвергается материальной кумуляции (период полуэлиминации - 100 ч) и оказывает последствие: вызывает сонливость, депрессию, слабость, головную боль, рвоту, нарушает координацию движений. Спящий пробуждается в состоянии легкой эйфории, вскоре сменяемой раздражительностью и гневом.

Фенobarбитал противопоказан при выраженном атеросклерозе сосудов головного мозга, миокардите, ИБС, миастении, тяжелых заболеваниях печени и почек, порфирии, тиреотоксикозе, феохромоцитоме, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, закрытоугольной глаукоме, алкоголизме. При болевой инсомнии он усиливает восприятие боли и вызывает делирий.

ЛЕЧЕНИЕ ИНСОМНИИ

Инсомния - нарушение засыпания, продолжительности, консолидации или качества сна. Эти расстройства сопровождаются ухудшением дневного психофизиологического функционирования. Люди, страдающие инсомнией, жалуются на сонливость в дневное время, повышенную тревожность, депрессию, утреннюю головную боль, головокружение, артериальную гипертензию (преимущественно утреннюю и диастолическую), желудочно-кишечные расстройства. У них затруднена концентрация внимания, ослаблены память, мотивации и инициатива. Инсомния имеет также социальные последствия: у лиц, страдающих инсомнией, работоспособность снижается вдвое.

Известны следующие клинические варианты инсомнии.

- Пресомническая (ранняя) инсомния характеризуется затруднением засыпания с удлинением времени наступления сна более чем на 2 ч. Больные жалуются, что желание спать улетучивается, как только они оказываются в постели, появляются тягостные мысли и воспоминания, усиливается двигательная активность в стремлении найти удобную позу, дремота прерывается малейшим звуком, физиологическими миоклониями. У таких больных формируются боязнь постели, ритуалы отхода ко сну.
- Интрасомническая (средняя) инсомния проявляется частыми ночными пробуждениями, после которых сложно заснуть, возникает ощущение поверхностного сна.
- Постсомническая (поздняя) инсомния характеризуется мучительными ранними пробуждениями, когда человек, хотя и чувствует себя невыспавшимся, все равно не может заснуть.

Пресомнические нарушения характерны для людей молодого возраста, интрасомнические - для людей среднего трудоспособного возраста, особенно для женщин с тревожно-мнительными эмоциональными расстройствами. Постсомническая инсомния чаще возникает у пожилых, страдающих нарушениями мозгового кровообращения и депрессией.

Больные говорят об инсомнии, если субъективная продолжительность сна составляет менее 5 ч в течение трех ночей подряд. В ситуациях, когда длительность сна нормальная, но его качество изменено, больные также оценивают свое состояние как инсомнию. При пресомнической инсомнии возникают частые переходы из I и II стадий медленного сна к бодрствованию. У страдающих

интрасомнической инсомнией медленный сон переходит на поверхностный регистр с уменьшением глубоких III и IV стадий, снижен порог пробуждения, увеличена двигательная активность. Особенно тяжело переносится преобладание в структуре сна быстрой фазы с кошмарными сновидениями, чувством разбитости, отсутствием отдыха.

Лечение инсомнии начинают с гигиенических мероприятий и приема растительных седативных средств. Снотворные средства назначают в минимальных дозах в прерывистом режиме - через день, 2 дня, только на выходные. Продолжительность приема не должна превышать трех недель (оптимально - 10-14 дней). При обструктивном ночном апноэ-гипопноэ снотворные средства противопоказаны.

Наиболее успешно поддается лечению пресомническая инсомния. Для ускорения засыпания применяют средства короткого действия оксазепам, зо-пиклон, золпидем, залеплон, доксиламин. При интрасомнической инсомнии с кошмарными сновидениями и вегетативными реакциями назначают седативные анксиолитики (диазепам, феназепам*). Постсомнические расстройства у больных депрессией облегчают с помощью антидепрессантов с седативным эффектом (миансерина, тразодона). При этом учитывают, что эффект антидепрессантов наступает через несколько недель терапии. Постсомническую инсомнию на фоне церебрального атеросклероза лечат снотворным средством длительного действия нитразепамом в сочетании с лекарственными средствами, улучшающими кровоснабжение головного мозга (винпоцетином, гинкго двулопасного листьев экстрактом). При инсомнии в связи с плохой адаптацией к перемене часового пояса можно использовать **мелатонин** (см. главу 61).

Снотворные средства не назначают амбулаторно летчикам, водителям транспорта, строителям, работающим на высоте, операторам, выполняющим ответственную работу, и другим людям, профессия которых требует быстрых психических и двигательных реакций, а также при беременности и грудном вскармливании.

ОТРАВЛЕНИЕ СНОТВОРНЫМИ СРЕДСТВАМИ Острое отравление снотворными средствами

Производные бензодиазепаина обладают большой широтой терапевтического действия, смерть при острых отравлениях наступает редко. При отравлении сначала появляются галлюцинации, расстройства артикуляции, нистагм, атаксия (неуверенная шаткая походка), мышечная атония, затем наступают сон, угнетение дыхания, сердечной деятельности, сосудистый коллапс, кома.

Специфический антидот снотворных средств и анксиолитиков этой группы - конкурентный антагонист бензодиазепиновых рецепторов **флумазенил**.

В дозе 1,5 мг он блокирует 50% рецепторов, в дозе 15 мг блокирует все рецепторы. Период полуэлиминации флумазенила короткий (0,7-1,3 ч) вследствие быстрой биотрансформации в печени. Флумазенил вводят внутривенно медленно, стараясь избежать симптомов быстрого пробуждения (возбуждения, дезориентации, судорог, тахикардии, рвоты). При отравлении бензодиазепинами длительного действия флумазенил вводят повторно. У больных эпилепсией он может вызывать приступ судорог, при зависимости от производных бензодиазепаина - абстинентный синдром, при психозах - их обострение.

Отравление фенobarбиталом протекает наиболее тяжело. Клиническая картина интоксикации характеризуется сильным угнетением ЦНС. Типичны следующие симптомы:

- ▶ сон, переходящий в кому типа наркоза, гипотермия, сужение зрачков (при выраженной гипоксии зрачки расширяются), угнетение роговично-го, зрачкового, болевых, тактильных, сухожильных рефлексов (при отравлении опиоидными анальгетиками сухожильные рефлексы сохранены и даже усилены);
- ▶ угнетение дыхательного центра из-за уменьшения его чувствительности к углекислому газу и ацидозу (сохраняется реакция на рефлекторные гипоксические стимулы от каротидных клубочков);
- ▶ бронхорея с картиной отека легких (повышенная секреторная активность бронхиальных желез не обусловлена увеличенным парасимпатическим влиянием на бронхи и не устраняется атропином);
- ▶ нарушение диссоциации оксигемоглобина, гипоксия, ацидоз;

- ▶ ослабление сердечной деятельности вследствие блокады натриевых каналов кардиомиоцитов и нарушения биоэнергетики миокарда;
- ▶ сосудистый коллапс, вызванный угнетением сосудодвигательного центра, блокадой α -холинорецепторов симпатических ганглиев, мозгового слоя надпочечников и миотропным спазмолитическим действием на сосуды;
- ▶ преренальная анурия как результат артериальной гипотензии.

В качестве неотложной помощи проводят реанимационные мероприятия, направленные на ускорение элиминации яда. Выведение фенобарбитала как барбитурата с почечным клиренсом ускоряют с помощью гемодиализа (элиминация повышается в 45-50 раз), гемосорбции, при сохраненной функции почек проводят форсированный диурез. Для коррекции электролитного состава и pH крови внутривенно вливают калия хлорид и натрия гидрокарбонат. Натрия гидрокарбонат создает в первичной моче щелочную среду, при этом фенобарбитал как слабая кислота диссоциирует на ионы, утрачивает растворимость в липидах и способность к реабсорбции. Его элиминация ускоряется в 8-10 раз.

В первые 4 ч после отравления промывают желудок раствором натрия гидрокарбоната и взвесью активированного угля (1 г активированного угля адсорбирует 300-350 мг фенобарбитала). Спустя 4-6 ч, когда можно ожидать раскрытия пилорического сфинктера, промывание противопоказано из-за опасности всасывания фенобарбитала в кишечнике.

Внутривенно вливают пирацетам, адреномиметики, допамин, кровезаменители. При коме необходима ИВЛ. Аналептики при легких отравлениях не

требуются, а при тяжелых опасны, так как могут вызывать судороги и неадекватно повышать потребность головного мозга в кислороде.

Хроническое отравление снотворными средствами

Производные бензодиазепина вызывают психическую, физическую зависимость и привыкание. Прекращение их приема сопровождается развитием абстинентного синдрома в виде раздражительности, страха, нервозности, нарушения засыпания, потливости, боли в мышцах.

Наркомания, при которой предметом злоупотребления служат барбитураты, называется барбитуратизмом. Различают первичный барбитуратизм, когда барбитураты принимают с осознанной целью получить эйфорию, и симптоматический вторичный барбитуратизм, когда барбитураты первоначально назначают для лечения инсомнии.

Первичный барбитуратизм возникает при применении некоторых барбитуратов (амобарбитала, секобарбитала в высоких дозах). Вторичный барбитуратизм развивается через 2-6 мес от начала ежедневного приема барбитуратов в терапевтических дозах. Длительное употребление барбитуратов вызывает индукцию ферментов биотрансформации в печени, что приводит к привыканию. Последующий прием в больших дозах сопровождается не только утратой седативного и снотворного эффектов, но и появлением эйфории.

Для барбитуратизма характерны психическая, физическая зависимость и привыкание (в результате индукции ферментов). Симптомы наркомании - брадипсихия (замедленное мышление, речь), фрагментарное восприятие, ослабление рефлексов и снижение мышечного тонуса. Абстинентный синдром в легких случаях проявляется инсомнией, возбуждением, тремором. В тяжелых случаях возникают острый психоз и судороги.

Глава 24 ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Противоэpileптические средства предупреждают и снижают по частоте и интенсивности судорожные припадки и их эквиваленты при эпилепсии. Они также оказывают терапевтическое

действие при мании, невропатической боли, мигрени, эссенциальном треморе, возбуждении и агрессии у больных деменцией.

Эпилепсия характеризуется не спровоцированными определенной причиной, повторяющимися (два и более) приступами судорог или прогрессирующими неврологическими нарушениями, которые коррелируют со стойкой фокальной или генерализованной эпилептической активностью на ЭЭГ.

Эпилепсия - не однородное заболевание, а множество патологических состояний. Они различаются по этиологии, патогенезу, тяжести течения, ответу на противоэпилептическую терапию и прогнозу. Известны более 40 типов эпилептических припадков, их подразделяют на парциальные (фокальные) и генерализованные (табл. 24.1). На долю парциальной эпилепсии приходится 70-85% случаев, генерализованной эпилепсии - 5-6%.

Патогенез эпилепсии обусловлен функционированием в головном мозге эпилептогенного очага. Он состоит из 10^3 - 10^5 нейронов, мембрана которых в межприступном периоде находится в состоянии деполяризационного сдвига вследствие активации потенциалзависимых натриевых, калиевых и кальциевых каналов. Эти нейроны спонтанно генерируют высокочастотные потенциалы действия и образуют гиперсинхронный разряд. В центре эпилептогенного очага находятся нейроны с постоянной эпилептической активностью, по периферии локализованы «дремлющие» нейроны. Их включение в импульсную активность повышает мощность гиперсинхронного разряда. Чаще всего эпилептогенный очаг формируется в структурах с низким порогом возбуждения - медиобазальных отделах коры больших полушарий, гиппокампе, амигдале, та-ламусе, ретикулярной формации среднего мозга.

Эпилептические парциальные припадки - результат патологической нейро-нальной активности отдельной зоны одного полушария головного мозга. Эпилептическая активность может вторично генерализоваться - распространяться на здоровые участки головного мозга. Первично-генерализованные припадки обусловлены патологической нейрональной активностью, исходящей одновременно из обоих полушарий. При прогрессирующем течении эпилепсии развивается тотальная эпилептизация нейронов («эпилептический мозг»).

Систему противоэпилептической защиты составляют структуры с хорошо функционирующей системой ГАМК-ергического торможения: фронтоорбитальная кора, стриатум, мозжечок, ретикулярная формация моста.

Таблица 24.1. Формы эпилепсии

Формы эпилепсии	Клиническая картина
Парциальные припадки	
Простые припадки	Различные симптомы в зависимости от локализации эпилептогенного очага в одном полушарии головного мозга: активность в моторной коре - клонические подергивания мышц, при активации соматосенсорной коры - парестезии; продолжительность - 20-60 с
Сложные припадки	Потеря сознания на 0,5-2 мин с непроизвольными движениями (причмокивание, выворачивающие движения)
Психомоторные припадки	Сумеречное помрачение сознания с автоматизмами и неосознанными, немотивированными поступками
Генерализованные припадки	
Тонико-клонический припадок (большой припадок, grand mal)	Аура (сенсорная, моторная, вегетативная, психическая в зависимости от локализации эпилептогенного очага); с остановкой дыхания, клонические судороги; продолжительность - 1-2 мин
Абсанс (малый припадок, petit mal)	Потеря сознания с остановкой взгляда, иногда кратковременные судороги (кивки, клевки); продолжительность - 10-20 с

Миоклонус-эпилепсия	Кратковременные (иногда в течение 1 с) внезапные сокращения мышц одной конечности или генерализованные судороги с потерей сознания

Высокая заболеваемость эпилепсией в детском возрасте обусловлена морфологическими и функциональными особенностями головного мозга детей: значительной гидратацией, неполной миелинизацией, большой длительностью потенциалов действия, медленной активацией калиевых каналов во время реполяризации, преобладанием возбуждающих глутаматергических синапсов. У детей ГАМК может оказывать парадоксальный активирующий эффект. Эпилептическая активность нарушает функционирование нервной системы и вызывает задержку психомоторного и психоречевого развития ребенка.

Парциальные эпилептические припадки возникают как следствие высокочастотных потенциалов действия, вызванных входящим током Na^+ . Известно три состояния потенциалзависимых натриевых каналов.

- Закрытые каналы во время потенциала покоя: закрыты наружные активационные и внутриклеточные инактивационные ворота.
- Открытые каналы во время потенциала действия: открыты оба типа ворот.
- Инактивированное состояние при реполяризации: активационные ворота открыты, инактивационные - закрыты (после потенциала действия сразу наступает быстрая инаktivация каналов длительностью несколько миллисекунд, затем следует медленная инаktivация в течение секунд и даже минут).

Противоэпилептические средства, оказывающие лечебное действие при парциальных припадках, - фенитоин, карбамазепин, окскарбазепин,

эсикарбазепин, вальпроевая кислота, ламотриджин, топирамат, зонисамид - пролонгируют быструю инаktivацию натриевых каналов, лакозамид удлиняет медленную инаktivацию. В нейронах эпилептогенного очага замедляется ре-поляризация. Это отодвигает наступление следующего потенциала действия и приводит к более редкой генерации разрядов в нейронах.

При абсансах очаг судорожной активности локализован в таламусе. Нейроны таламуса генерируют потенциалы действия с частотой 3 Гц в результате входа Ca^{2+} по потенциалзависимым каналам Т-типа (от англ. transient - преходящий, кратковременный). Таламические импульсы активируют кору больших полушарий. Ионы кальция обладают нейротоксичностью, увеличение их концентрации в нейронах создает опасность прогрессирующего нарушения психики.

Противоэпилептические средства, эффективные при абсансах (этосуксимид, вальпроевая кислота), блокируют Т-каналы, подавляют развитие потенциалов действия кальциевого типа в таламусе, устраняют их активирующее воздействие на кору, оказывают нейропротективное действие.

При эпилепсии нарушается функция тормозящих ГАМК-ергических синапсов, преобладают эффекты возбуждающего медиатора - глутаминовой кислоты. Ослабление ГАМК-ергического торможения всего на 20% сопровождается развитием судорожных припадков.

Фенобарбитал, примидон, бензобарбитал, клоназепам и топирамат потенцируют ГАМК-ергическое торможение, так как усиливают связывание ГАМК с ГАМК_A-рецепторами. Эти рецепторы, открывая хлорные каналы, увеличивают входящий ток Cl^- , что сопровождается гиперполяризацией мембраны нейронов.

Вальпроевая кислота активирует фермент, катализирующий образование ГАМК из глутаминовой кислоты, - глутаматдекарбоксилазу, а также ингибирует ферменты инаktivации ГАМК - ГАМК-аминотрансферазу и дегидрогеназу янтарного полуальдегида. В итоге вальпроевая кислота способствует значительному накоплению ГАМК в головном мозге.

Ламотриджин, габапентин и прегабалин уменьшают выделение глутаминовой кислоты. Топирамат является антагонистом ионотропных каинатных и AMPA-рецепторов глутаминовой кислоты. Перампанел селективно и неконкурентно блокирует AMPA-рецепторы, связывается с сайтом, отличным от сайта связывания глутаминовой кислоты.

Противоэпилептические средства с преимущественным воздействием на ГАМК-ергическое торможение вызывают седативный эффект. Напротив, антагонисты глутаминовой кислоты характеризуются активирующим действием.

Леветирацетам связывается с белком SV2A синаптических везикул в нейронах коры больших полушарий, гиппокампа, таламуса, мозжечка. Этот белок взаимодействует с регуляторами выделения нейромедиаторов - белками си-наптостигминами. Леветирацетам также блокирует рецепторы глутаминовой кислоты.

Таким образом, противоэпилептические средства предназначены для патогенетической терапии эпилепсии. Механизмы их действия суммированы в табл. 24.2.

Таблица 24.2. Механизмы действия противоэпилептических средств

Механизм действия	Противоэпилептические средства
Блокада натриевых каналов нейронов	Вальпроевая кислота, зонисамид, карбамазепин, лакосамид, ла-мотриджин, леветирацетам, окскарбазепин
Блокада кальциевых каналов нейронов	Вальпроевая кислота, габапентин, зонисамид, леветирацетам, пре-габалин, топирамат, этосурид
Усиление ГАМК-ергического торможения	Бензобарбитал, вальпроевая кислота, габапентин, зонисамид, клон-зепам, примидон, топирамат
Уменьшение глутаматер-гического возбуждения	Габапентин, ламотриджин, окскарбазепин, перампанел, прегабалин, топирамат

Наиболее тяжелая форма эпилепсии - эпилептический статус. Это однократный приступ продолжительностью 30 мин или повторяющиеся в течение 30 мин и более приступы, когда между приступами сохраняются неврологические нарушения. Эпилептический статус протекает в форме тонико-клонических, миоклонических судорог, абсансов и парциальных приступов. При судорожных формах эпилепсии статус может заканчиваться смертью от паралича дыхательного центра, отека легких, гипертермии, острой сердечной и почечной недостаточности, сосудистого коллапса, диссеминированного внутри-сосудистого свертывания крови.

Для купирования эпилептического статуса лекарственные средства вводят внутривенно. При статусе тонико-клонических и парциальных приступов применяют вальпроевую кислоту и диазепам. При их неэффективности необходим неингаляционный наркоз, в крайнем случае проводят ингаляционный наркоз с введением миорелаксантов. Эпилептический статус абсансов купируют инъекциями диазепама. При эпилептическом статусе миоклонических приступов применяют пираретам в высокой дозе.

Эпилептическая энцефалопатия характеризуется прогрессирующей дисфункцией головного мозга: депрессией, повышенной тревожностью, эмоциональной нестабильностью, нарушением памяти и речи. Большое значение в формировании психических расстройств имеет дегенерация нейронов, несущих рецепторы возбуждающих нейромедиаторов. Многие противоэпилептические средства влияют на психику больных (табл. 24.3).

Таблица 24.3. Психотропное действие противоэпилептических средств

Психотропный эффект	Противоэпилептические средства
Тимоаналептический	Бензобарбитал, карбамазепин, ламотриджин, окскарбазепин, эскарбазепин
Стабилизация настроения	Вальпроевая кислота

Противотревожный	Габапентин, прегабалин, клоназепам
Риск развития депрессии и тревоги	Леветирацетам, примидон, фенитоин, фенобарбитал

С 1857 г. для лечения эпилепсии применяли бромиды в больших дозах. В 1912 г. для этой цели был предложен фенобарбитал. Его снотворное действие побуждало к поиску средства с селективным противосудорожным эффектом. Таким средством стал фенитоин. Его открыли Трейси Патнэм и Н. Хьюстон Мерритт в 1938 г. в процессе скрининга многих соединений на модели тонико-клонического эпилептического припадка. До 1965 г. в медицинскую практику вошли средства терапии абсансов триметадиян и этосуксимид, после 1965 г. были созданы карбамазепин, вальпроевая кислота, ламотриджин, габапентин. Новые противоэпилептические средства обладают несколькими механизмами действия, между которыми возникает синергизм. Это увеличивает лечебный эффект при резистентных к фармакотерапии формах эпилепсии и снижает риск аггравации припадков. Новые средства также благоприятно влияют на психику больных эпилепсией. Леветирацетам применяют с 2000 г., прегабалин как противоэпилептическое средство зарегистрирован в 2005 г.

Моделями эпилепсии для первичного скрининга противоэпилептических средств в экспериментах на мышах и крысах служат максимальный электрошок (на роговицу наносится электрический разряд мощностью 60 Гц длительностью 0,2 с) и подкожное введение судорожного яда пентаметилентетразола.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ

Больные эпилепсией лечатся у семейных врачей и врачей общей практики, если нет резистентности к терапии и сопутствующих тяжелых расстройств, требующих специализированной помощи невролога, психиатра или эпилептолога. Целями фармакотерапии служат прекращение припадков (контроль приступов) без нервно-психических и соматических побочных явлений, улучшение качества жизни и обеспечение педагогической, профессиональной и социальной адаптации пациентов. Нельзя добиваться устранения припадков любой ценой. «Цена», то есть побочные эффекты противоэпилептических средств, не должна превышать выгоду, получаемую пациентом от лечения. В отдельных случаях сохранение редких припадков с минимальными клиническими проявлениями или даже более частых припадков, не представляющих опасности для больного, оказывается более целесообразным, чем увеличение дозы или количества принимаемых противоэпилептических средств.

Противоэпилептические средства назначают на длительный срок (иногда пожизненно) для профилактики припадков, начиная со второго. Эпилептические припадки, за исключением эпилептического статуса, не купируют. Необходимо учитывать, что противоэпилептические средства могут вызывать аггравацию припадков - парадоксальное учащение уже имеющихся припадков и появление новых форм эпилепсии.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Лекарственные средства, эффективные при парциальных и тонико-клонических припадках

Производное гидантоина **фенитоин** в нейронах эпилептогенного очага пролонгирует инактивированное состояние натриевых каналов и уменьшает

частоту генерации потенциалов действия; не обладает седативными и снотворными свойствами. В дозах, в 5-10 раз больших, чем терапевтические, потенцирует ГАМК-ергическое торможение.

Фенитоин является слабой кислотой, плохо растворяется в воде. После приема внутрь всасывается медленно и не полностью, подвергается пресистемной элиминации (биодоступность - 20-50%), 90-95% дозы связано с альбуминами плазмы. Хорошо проникает в ЦНС. Окисляется при участии изоферментов цитохрома P450 (преимущественно 2C9, 2C19, 3A4 и 3A5) печени. Неактивные метаболиты выводятся с мочой и желчью. Период полуэлиминации составляет

6-24 ч.

Фенитоин эффективен при парциальных и тонико-клонических припадках. Он обладает нейротоксичностью и гепатотоксичностью, может угнетать кроветворение. Нарушает функции

мозжечка и вестибулярной системы с опасностью атаксии, головокружения, диплопии, нистагма. При длительном лечении возможна атрофия мозжечка. Другие симптомы нежелательного воздействия фенитоина на ЦНС: расширение зрачков, паралич аккомодации, сонливость, депрессия, ухудшение памяти или, напротив, возбуждение, галлюцинации. У 30% больных, принимавших фенитоин, развивается периферическая невропатия, повышается активность печеночных ферментов в крови, у 20% возникают гиперплазия десен и огрубение лица из-за нарушения метаболизма коллагена (для профилактики необходима тщательная гигиена полости рта).

Фенитоин может вызывать диспепсические расстройства, уменьшает продукцию инсулина и вазопрессина (при его гиперсекреции). Аллергические реакции на фенитоин проявляются кожной сыпью, эксфолиативным дерматитом, лейкопенией вплоть до агранулоцитоза, тромбоцитопенией, аплазией костного мозга, лимфаденопатией, синдромом системной красной волчанки.

Фенобарбитал - барбитурат со снотворным эффектом. Активирует барби-туратные рецепторы в макромолекулярном ГАМК_A-рецепторном комплексе и усиливает ГАМК-ергическое торможение. Уменьшает выделение возбуждающих нейромедиаторов, блокирует AMPA-рецепторы. Защищает головной мозг от гемодинамических и гипоксических нарушений, способствует перераспределению крови в зоны ишемии, уменьшает потребность головного мозга в кислороде, риск отека мозга, внутричерепное давление, в нейронах подавляет перекисное окисление липидов, предупреждает повреждение мембран, инактивацию $\text{N}^{\text{e}}, \text{K}^+$ -зависимой АТФазы.

Фенобарбитал полностью, но медленно всасывается из кишечника, 40-60% дозы связано с альбуминами плазмы. Элиминируется с мочой - 25% дозы в неизмененном виде, остальное количество в виде метаболитов, окисленных при участии изоферментов 1A2, 2B6, 2C19, 3A4 и 3A5 и конъюгированных с глюкуроновой кислотой. Применяется в сублингвальных дозах как препарат резерва при тонико-клонических и парциальных припадках с вторичной генерализацией, неэффективен при абсансах. К снотворному влиянию фенобарбитала развивается привыкание при сохранении противосудорожной активности.

Побочные эффекты фенобарбитала включают седативное, снотворное действие, нарушение когнитивных и вестибулярных функций, депрессию,

аллергические реакции (кожную сыпь, эксфолиативный дерматит), психическую и физическую зависимость. У детей фенобарбитал может вызывать гиперактивность и агрессию.

Примидон - дезоксибарбитурат, превращается в фенобарбитал (25%) и фе-нилэтилмалонамид. Оба метаболита оказывают противосудорожное действие. При эпилепсии примидон в 3 раза менее активен, чем фенобарбитал. Обладает слабовыраженными снотворными свойствами.

Побочные эффекты примидона такие же, как у фенобарбитала: седативное действие, головокружение, атаксия, диплопия, нистагм, рвота, кожная сыпь. Может вызывать лейкопению, тромбоцитопению, лимфаденопатию, при парциальной эпилепсии - острый психоз.

Фенитоин, фенобарбитал и примидон как индукторы изоферментов 2C9, 2C19, 3A4 и 3A5 ускоряют метаболизм стероидных гормонов, витаминов D, K, фолиевой кислоты и ксенобиотиков с метаболическим клиренсом. При длительной терапии этими противосудорожными средствами создается опасность рахитоподобной остеопатии, кровотечения, макроцитарной анемии, фармакокинетической несовместимости. Кроме того, они ингибируют фермент кишечника фолатдеконъюгазу и нарушают всасывание фолиевой кислоты. Прием фенитоина, фенобарбитала и примидона во время беременности угрожает развитием гипопротромбинемии и кровотечения у новорожденного.

Бензоильное производное фенобарбитала **бензобарбитал** не нарушает функцию системы бодрствования - ретикулярной формации среднего мозга - и не оказывает снотворного действия. Подавляет таламокортикальную синхронизирующую систему, что предотвращает гиперсинхронные разряды в корковых нейронах и развитие судорожных приступов. Уменьшает вязкость мышления, злобность, агрессию, улучшает настроение. Бензобарбитал применяют для лечения эпилепсии с парциальными и тонико-клоническими припадками.

Трициклическое производное иминостильбена **карбамазепин** в нейронах эпилептогенного очага увеличивает продолжительность инактивированного состояния натриевых каналов, блокирует потенциалзависимые кальциевые каналы, повышает калиевую проводимость. В больших дозах тормозит выделение глутаминовой кислоты, нарушает нейрональный захват норадреналина и усиливает ГАМК-ергическое торможение. Обладает свойствами трициклического антидепрессанта: уменьшает вязкость мышления, депрессию и агрессивность.

Карбамазепин медленно и неравномерно всасывается из кишечника. Для повышения биодоступности применяют карбамазепин в микронизированной форме. Около 75% молекул связывается с белками плазмы. Концентрация карбамазепина в ликворе такая же, как концентрация его свободной фракции в плазме. Карбамазепин окисляется изоферментом 3A4 в токсичный метаболит 10,11-эпоксид, который нейтрализуется в реакции глюкуронирования. Глюкурониды карбамазепина и его метаболитов элиминируются с мочой. Период полуэлиминации карбамазепина - 10-20 ч, по мере развития индукции цитохрома P450 он укорачивается до 9-10 ч.

Карбамазепин применяют для терапии простых, сложных и психомоторных парциальных припадков, он оценивается как лучшее средство при парциальной височной эпилепсии. Карбамазепин с осторожностью назначают при первично- и вторично-генерализованных тонико-клонических припадках из-за опасности их аггравации.

Другие показания к применению карбамазепина: биполярное аффективное и посттравматическое стрессовое расстройства. У больных хроническим алкоголизмом карбамазепин ослабляет влечение к этанолу, при центральной форме несахарного диабета уменьшает жажду.

Карбамазепин в малых дозах назначают пациентам с хронической невропатической болью: при невралгии тройничного, языкоглоточного нервов, болевой диабетической полиневропатии. Невропатической называют боль при повреждении в периферической или центральной соматосенсорной системе - от периферического нерва до коры больших полушарий. Анальгетическое действие карбамазепина обусловлено блокадой натриевых и кальциевых каналов афферентных проводящих путей, ядер спинномозговых, черепно-мозговых нервов и таламуса, усилением ГАМК-ергического торможения. Карбамазепин в течение 3-4 ч устраняет боль у 60-80% больных невралгией тройничного нерва.

Побочные эффекты карбамазепина: сонливость, головокружение, атаксия, диплопия, нарушение функций печени, диспепсия, умеренные лейкопения и тромбоцитопения, кожная сыпь. У пациентов, длительно принимавших карбамазепин, возможны брадикардия, аритмия, сердечная и печеночная недостаточность, панкреатит, гормоноподобное антидиуретическое действие с появлением отеков, апластическая анемия, агранулоцитоз, поликистоз яичников. Карбамазепин является индуктором изофермента 3A4 цитохрома P450 и глюкуронилтрансферазы.

Карбамазепин противопоказан при абсансах, миоклонус-эпилепсии, идиопатической детской эпилепсии с локализацией эпилептогенного очага в лобной доле.

Оскарбазепин представляет собой 10-оксопроизводное карбамазепина. Подобно карбамазепину блокирует натриевые каналы нейронов, подавляет их высокочастотные серийные разряды, увеличивает калиевую проводимость нейрональных мембран, тормозит кальцийзависимое выделение глутаминовой кислоты. Ослабляет невропатическую боль при невралгии тройничного нерва, уменьшает агрессивность, улучшает настроение. Оскарбазепин применяют при парциальных и тонико-клонических припадках в случаях резистентности к карбамазепину или его плохой переносимости, в том числе при эпилепсии у детей. Замену карбамазепина на оскарбазепин можно провести в течение одного дня.

Оскарбазепин гидролизует в R- и S-ликарбазепины, обладающие противосудорожным действием. Метаболиты конъюгируют с глюкуроновой кислотой и выводятся с мочой. Оскарбазепин не превращается в токсичный эпоксид, является индуктором изоферментов 3A4 и 3A5 цитохрома P450.

Оскарбазепин реже, чем карбамазепин, вызывает сонливость, головокружение, нарушение координации движений, диспепсические и аллергические реакции. У небольшого количества больных вызывает гипонатриемию.

Лекарственные средства, эффективные при парциальных припадках

Препарат группы карбамазепина - **эсликарбазепин** - гидролизуется в S-ликарбазепин. Этот метаболит легче, чем R-ликарбазепин, проникает через ГЭБ. Эсликарбазепин обладает свойствами антидепрессанта. Биодоступность при приеме внутрь - 90%, связь с белками плазмы - 40%, период полуэлиминации - 10-20 ч. Применяют при парциальной эпилепсии. Отличается хорошей переносимостью, только у 3-5% больных вызывает головную боль, головокружение, ринофарингит.

Габапентин - молекула ГАМК, ковалентно связанная с липофильным ци-клогексановым кольцом. Синтезирован как аналог ГАМК, хорошо проникающий через ГЭБ. Связывается с субъединицей $\alpha_2\delta_1$ потенциалзависимых кальциевых каналов типов N, P и Q на пресинаптической мембране нейронов эпилептогенного очага и уменьшает их проницаемость. Тормозит выделение глутаминовой кислоты, норадреналина и субстанции P, повышает синтез ГАМК. Оказывает противотревожное, ноотропное и нейропротективное действие. Характеризуется нестабильной фармакокинетикой. Степень всасывания в кишечнике зависит от дозы и колеблется от 35 до 60%. Не связывается с белками плазмы, выводится с мочой в неизмененном виде (средство выбора при парциальной эпилепсии у больных гепатитом). Период полуэлиминации - 5-9 ч.

Габапентин применяют для терапии парциальной эпилепсии, в том числе припадков с вторичной генерализацией, а также при невропатической боли. Противопоказан при первично-генерализованных тонико-клонических припадках. Габапентин хорошо переносят большинство пациентов. В редких случаях он вызывает нервозность или сонливость, вестибулярные нарушения, головную боль, амнезию, ринит, фарингит, кашель, боль в мышцах, диспепсию, ухудшает зрение. При длительном приеме габапентина возможно повышение массы тела на 5-10%.

Прегабалин является структурным аналогом габапентина. Подобно габа-пентину связывается в нейронах эпилептогенного очага с субъединицей $\alpha_2\delta_1$ потенциалзависимых кальциевых каналов и нарушает кальцийзависимое выделение нейромедиаторов. Не влияет на функции ГАМК-ергических синапсов. Оказывает быстро наступающее (через неделю терапии) и долговременное противотревожное и тимоаналептическое действие, уменьшает вегетативные симптомы тревоги, улучшает сон. Быстро и полностью всасывается из кишечника (биодоступность - 90%). Не связывается с белками плазмы, выводится в неизмененном виде почками с периодом полуэлиминации 6,3 ч.

Прегабалин применяют как дополнительное противосудорожное средство при рефрактерных к терапии парциальных припадках, невропатической боли и генерализованном тревожном расстройстве. Прегабалин переносится лучше, чем габапентин. Его побочные эффекты обычно не требуют отмены препарата и становятся менее выраженными после двух недель терапии. Пре-габалин может вызывать головокружение, головную боль, сонливость, тремор, астению, шум в ушах, ухудшает зрение, способствует увеличению массы тела в среднем на 2 кг.

Габапентин и прегабалин обладают широким спектром анальгетического действия. Они эффективны при невралгии тройничного и языкоглоточного нервов, постинсультной, диабетической, токсической, инфекционно-аллергической невропатии, корешковом поражении, патологии спинного мозга, фантомной боли, атипичной лицевой и постинсультной боли, боли при рассеянном склерозе и опухолях нервной системы. Кроме того, прегабалин уменьшает боль при фибромиалгии.

Лакосамид представляет собой модифицированный серин, R-энантиомер. Пролонгирует медленную фазу инактивации натриевых каналов и уменьшает частоту потенциалов действия гипервозбудимых нейронов. Связывается с фосфопротеином коллапсином-2 (collapsin-response mediator protein-2 - CRMP 2). Этот белок участвует в дифференцировке нейронов и стимулирует рост аксонов. Лакосамид полностью всасывается из кишечника. Около 15% дозы связывается с белками плазмы, 95% дозы выводится с мочой (40% в неизмененном виде). Период полуэлиминации - 13 ч.

Лакосамид принимают внутрь и вливают внутривенно в качестве дополнительного противосудорожного средства при парциальных припадках у людей старше 16 лет. Эффективен при вторичной генерализации припадков. В большой дозе вызывает головокружение, диплопию, нистагм, брадикардию, атриовентрикулярную блокаду, тошноту, рвоту, нарушает координацию движений. Противопоказан при атриовентрикулярной блокаде II-III степеней.

Зонисамид представляет собой производное бензизоксазола с сульфона-мидной группой. Блокирует натриевые каналы нейронов с частыми потенциалами действия, кальциевые каналы Т-типа, усиливает ГАМК-ергическое торможение. Обладает высокой биодоступностью при приеме внутрь. Связь с белками плазмы - 40%, концентрация в эритроцитах в 8 раз больше, чем в плазме. Окисляется изоферментом 3A4 в 2-сульфамоилацетилфенол. Этот метаболит и неизмененный зонисамид выводятся с мочой. Период полуэлиминации составляет около 60 ч. Применяют для лечения фармакорезистентных форм парциальной эпилепсии. Среди побочных эффектов зонисамида - сонливость, спутанность сознания, головокружение, атаксия, анорексия, дефицит иммуноглобулинов, образование камней в почках. Противопоказан при гиперчувствительности к сульфаниламидам.

Неконкурентный антагонист AMPA-рецепторов, производное пиримидина **перампанел** эффективен при парциальных припадках, в том числе с вторичной генерализацией. Перампанел назначают в комбинации с другими противо-эпилептическими средствами. Он хорошо переносится, хотя изредка вызывает сонливость и головокружение, в единичных случаях - агрессию.

Лекарственные средства, эффективные при абсансах

Этосуксимид - производное сукцинимиды, оказывает противосудорожное действие при абсансах. Блокирует кальциевые каналы Т-типа в эпилептогенных очагах таламуса и препятствует распространению эпилептической активности на кору больших полушарий.

Этосуксимид полностью всасывается после приема внутрь, хорошо проникает через ГЭБ. В незначительной степени связывается с белками плазмы. Около 25% дозы выводится с мочой в неизмененном виде, остальная часть дозы окисляется и конъюгирует с глюкуроновой кислотой в печени. Период полуэлиминации у взрослых - 40-50 ч, у детей - 30 ч.

При длительной терапии этосуксимид уменьшает порог развития тонико-клонических и миоклонических припадков, что может переводить течение эпилепсии с абсансов на судорожные припадки. Для профилактики аггравации припадков этосуксимид принимают совместно с фенобарбиталом или примидоном.

Этосуксимид раздражает слизистую оболочку желудка и может вызывать анорексию, тошноту, рвоту. Его редкие побочные эффекты: сонливость, летаргия, икота, паркинсонизм, светобоязнь, эозинофилия, нейтропения, тром-боцитопения, апластическая анемия.

Лекарственные средства с широким противоэпилептическим спектром

Вальпроевая кислота является производным 2-пропилвалериановой кислоты (карбоновой кислоты с разветвленной цепью). Вначале вальпроевая кислота была предложена как растворитель для противосудорожных средств. В середине 1970-х годов обнаружили ее самостоятельное противоэпилептическое действие.

В нейронах эпилептогенного очага вальпроевая кислота уменьшает проводимость натриевых каналов аналогично фенитоину, блокирует кальциевые каналы по типу действия этосуксимида, активирует калиевые каналы. В синапсах головного мозга вызывает накопление ГАМК.

Вальпроевая кислота полностью и быстро всасывается из кишечника. Около 90% дозы связано с белками плазмы. Проникает через ГЭБ с помощью белков-транспортёров. В печени окисляется и конъюгирует с глюкуроновой кислотой, продукты метаболизма выводятся с мочой. Период полуэлиминации составляет 15-17 ч.

Вальпроевую кислоту принимают внутрь для терапии парциальной эпилепсии, тонико-клонических припадков, абсансов, миоклонус-эпилепсии, эпилептической энцефалопатии, вливают внутривенно для купирования эпилептического статуса. Вальпроевая кислота реже других противоэпилептических средств вызывает аггравацию припадков. Эффективна при биполярном аффективном расстройстве.

Вальпроевая кислота оказывает плеiotропные эффекты - нейропротективное и противоопухолевое действие. Она повышает продукцию нейротрофических факторов, активирует нейрогенез ГАМК-ергических нейронов, блокирует кальциевые каналы нейронов. Противоопухолевое действие вальпроевой кислоты обусловлено ин-гибированием гистондиацетилазы. Этот фермент активирует пролиферацию клеток, но тормозит их дифференцировку. Вальпроевая кислота усиливает апоптоз и

диф-ференцировку опухолевых клеток до стадии зрелых клеток соответствующей ткани, вызывает регресс злокачественных опухолей и препятствует их метастазированию.

У 30-50% пациентов вальпроевая кислота повышает активность печеночных ферментов в крови, у одного больного из 50 000 возникает патология типа синдрома Рея с тяжелой энцефалопатией и печеночной недостаточностью (чаще у детей в возрасте до 3 лет). Вальпроевая кислота занимает третье место среди всех ксенобиотиков по способности вызывать летальное поражение печени. Механизмы гепатотоксичности вальпроевой кислоты - усиление продукции свободных радикалов и ФНОα, истощение ресурсов восстановленного глутатиона и метионина, повреждение митохондрий с угнетением тканевого дыхания и разобщением окислительного фосфорилирования.

Терапия вальпроевой кислотой может сопровождаться седативным эффектом, атаксией, тремором, повышением аппетита и массы тела, панкреатитом, диспепсическими расстройствами, алопецией, поликистозом яичников, аллергическими реакциями.

Производное фенилтриазина **ламотриджин** блокирует натриевые каналы в нейронах, генерирующих эпилептические потенциалы, тормозит выделение глутаминовой кислоты и устраняет ее нейротоксические эффекты. Улучшает настроение и когнитивные функции. Полностью всасывается при приеме внутрь. Связь с белками плазмы - 55%. Выводится с мочой в виде глюкуронида. Период полуэлиминации составляет 24-35 ч.

Ламотриджин применяют при тонико-клонических припадках, абсансах и парциальной эпилепсии, включая случаи с вторичной генерализацией. Не рекомендован для терапии миоклонус-эпилепсии из-за опасности аггравации припадков. Ламотриджин назначают также при биполярном аффективном расстройстве. Он тормозит нейрональный захват серотонина, норадреналина и дофамина, повышает продукцию нейротрофических факторов.

Ламотриджин оценивают как относительно безопасное противоэпилептическое средство. У 5-10% больных он вызывает головокружение, диплопию, атаксию, инсомнию или сонливость, кожный зуд, сыпь, лимфаденопатию. Не влияет на гормональный профиль у женщин, не вызывает поликистоза яичников, может применяться при эпилепсии у беременных и детей.

Топирамат имеет необычную для противоэпилептических средств химическую структуру: это моносахарид, сульфаматзамещенное производное D-фруктозы. В нейронах эпилептогенного очага топирамат уменьшает проводимость натриевых и потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа, препятствует генерации потенциалов действия. Он усиливает кооперацию ГАМК с ГАМК_A-рецепторами, блокирует каинатные и AMPA-рецепторы, оказывает нейропротективное действие. Сочетание синергизма с ГАМК и антагонизма с глутаминовой кислотой определяет смешанный профиль психотропных эффектов топирамата - сочетание седативного и активирующего действия.

Топирамат хорошо всасывается из кишечника, 15-20% дозы связывается с белками плазмы. Выводится в неизменном виде с мочой. Период полуэлиминации составляет 19-23 ч.

Топирамат назначают взрослым и детям при парциальной и генерализованной эпилепсии, в том числе в случаях резистентности к другим противоэпилептическим средствам. В процессе лечения уменьшаются как

мания, так и депрессия, снижается риск нарушений интеллекта и памяти. Топирамат применяют также для терапии мигрени в межприступном периоде.

Побочные эффекты топирамата возникают редко. На ранних этапах лечения могут появляться утомляемость, парестезия, головокружение, головная боль, атаксия, затруднение мышления и спутанность сознания. Эти нарушения у многих пациентов спонтанно проходят на фоне продолжающейся терапии. На отдаленных этапах, между 12-м и 18-м месяцем терапии, может снижаться масса тела. Топирамат тормозит экскрецию лимонной кислоты и ингибирует карбоангидразу проксимальных извитых канальцев почек, смещает pH мочи в щелочную сторону. Это способствует образованию конкрементов в мочевыводящих путях. С профилактической целью необходимо обильное питье. Топирамат нельзя принимать совместно с мочегонным средством группы ингибиторов карбоангидразы ацетазоламидом.

Производное пирролидона, энантиомер этилового эфира пирацетама **леве-тирацетам** в нейронах эпилептогенного очага связывается с белком SV2A си-наптических везикул, блокирует натриевые и кальциевые каналы. Активирует ГАМК_A-рецепторы и рецепторы глицина. Не влияет на нейроны с нормальной возбудимостью. Леветирацетам быстро всасывается при приеме внутрь, мало связывается с белками плазмы, выводится с мочой в неизмененном виде (65%) или в виде неактивных метаболитов. Период полуэлиминации составляет 6-8 ч.

Леветирацетам эффективен при парциальных, тонико-клонических припадках и миоклонус-эпилепсии. Он лишь изредка вызывает сонливость или инсомнию, астению, головокружение, тремор, тошноту, нарушает координацию движений, не рекомендован при склонности к психотическим реакциям.

Производное бензодиазепа **клоназепам** оказывает не только противосудорожное, но и противотревожное и тимоаналептическое влияние. Потенцирует ГАМК-ергическое торможение в ЦНС, так как активирует бензодиазепиновый рецептор в комплексе ГАМК_A-рецептора. В большой дозе пролонгирует инактивацию натриевых каналов.

Биодоступность клоназепама - 90%. Он быстро проникает в головной мозг, но затем перераспределяется в другие органы. Около 85% дозы связано с белками плазмы. В печени нитрогруппа клоназепама восстанавливается в аминогруппу. Выводится с мочой и желчью в виде метаболитов. Период полуэлиминации составляет 20-60 ч.

Клоназепам принимают внутрь при парциальных, тонико-клонических припадках, миоклонус-эпилепсии и абсансах. Его назначают кратковременно (на 10-30 дней) в периоды нарастания частоты припадков.

Побочные эффекты клоназепама включают сонливость (у половины пациентов), летаргию, антероградную амнезию, мышечную слабость, атаксию, головокружение, дизартрию. Возможны нарушения поведения (раздражительность, агрессивность, неспособность к концентрации внимания), анорексия или, напротив, повышение аппетита. Длительная терапия клоназепамом сопровождается развитием психической, физической зависимости и привы-

кания. При заболеваниях печени прием клоназепама может спровоцировать кому. Внезапная отмена клоназепама опасна ухудшением течения эпилепсии вплоть до эпилептического статуса.

Противоэпилептические средства противопоказаны при брадикардии, блокаде проводящей системы сердца, сердечной недостаточности, миастении, заболеваниях печени, почек, кроветворной системы, истощенным больным. Их прием во время беременности допустим, если польза от лечения матери выше риска токсического действия на плод. На время лечения противоэпилептическими средствами следует прекратить грудное вскармливание, воздерживаться от употребления алкогольных напитков и не заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

Глава 25 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Нейродегенеративные заболевания характеризуются прогрессирующей и необратимой гибелью нейронов и уменьшением количества синапсов в различных отделах ЦНС. Заболевания диагностируют при «пороговой» потере нейронов, до этого они многие годы протекают на доклинической стадии, без типичных симптомов. В норме в течение 10 лет количество нейронов головного мозга становится меньше на 4,7%.

При болезни Паркинсона погибают нейроны черной субстанции среднего мозга, при болезни Гентингтона - нейроны стриатума. Это нарушает контроль произвольных движений. При болезни Альцгеймера атрофируются нейроны коры больших полушарий и гиппокампа с потерей интеллекта,

памяти и навыков практической деятельности. У больных БАС слабость скелетных мышц вызвана дегенерацией мотонейронов спинного мозга, ствола головного мозга и пирамидных клеток коры больших полушарий. Нейродегенеративные заболевания обычно развиваются у людей пожилого возраста и создают серьезные медицинские и социальные проблемы.

Болезнь Альцгеймера с ранним началом и болезнь Гентингтона - генетические заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования. Болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера с началом после 60 лет и БАС появляются в популяции спорадически, хотя известны семейные случаи - наследуются приобретенные мутации генов, отвечающих за синтез, конформацию и деградацию белков. Для болезни Паркинсона характерны мутации генов α -синуклеина, паркина и убиквитина, для болезни Альцгеймера - мутации генов предшественника β -амилоида, патологического аполипопротеина E, пресенилинов-1 и -2. Патологические белки распространяются прионо-подобным способом - секретируются одними нейронами и захватываются другими.

При болезни Паркинсона этиологическое значение имеют нейроинфекции и интоксикации. Известно, что после эпидемии летаргического энцефалита в конце 1910-х годов повысилось число заболевших болезнью Паркинсона, однако в настоящее время такая связь не прослеживается. В 1980 г. была описана форма паркинсонизма у людей, которые синтезировали и употребляли наркотик типа меперидина, загрязненный побочным продуктом синтеза - 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином. В глиальных клетках он превращается

в специфический токсин дофаминергических нейронов - 1-метил-4-фенил-пиридин.

Нейроны обладают высокой чувствительностью к патогенному влиянию гидроперекисей и свободных радикалов кислорода. Эти агенты повреждают ДНК и иницируют перекисное окисление мембранных липидов. От окислительного стресса нервную ткань защищают эндогенные антиоксиданты: аскорбиновая кислота, восстановленный глутатион и супероксиддисмутаза.

При болезни Паркинсона окисление дофамина при участии MAO B сопровождается продукцией перекиси водорода. В присутствии двухвалентного железа (в норме его количество в головном мозге минимальное) перекись водорода превращается в свободные гидроксильные радикалы (рис. 25.1).

При недостаточности антиоксидантной защиты нейроны дегенерируют и погибают. В частности, у больных БАС значительно снижена активность су-пероксиддисмутазы.

В пожилом возрасте ухудшается кровоснабжение головного мозга, нарушается аэробный метаболизм нейронов, накапливаются мутации в геноме митохондрий. При нейродегенеративных заболеваниях дефекты биоэнергетики выражены намного больше, чем у пожилых людей без патологии ЦНС.

В патогенезе нейродегенеративных заболеваний участвует эксайтотоксичность (от англ. excite - возбуждать). Этот термин, предложенный Джоном Олни в 1978 г., обозначает повреждение и гибель нейронов в результате избыточной активации NMDA-рецепторов возбуждающего медиатора головного мозга - глутаминовой кислоты.

NMDA-рецепторы активируются после связывания с глутаминовой кислотой и коагонистом глицином В. Сайт связывания глицина на NMDA-рецепторе отличается от типичного рецептора глицина и не блокируется стрихнином. На первом этапе активации NMDA-рецепторов из нейронов выходят ионы калия. Вход ионов натрия и кальция невозможен, так как ионные каналы закрыты ионами магния. Для удаления Mg^{2+} и полного открытия каналов, регулируемых NMDA-рецепторами, необходимо, чтобы мембрана нейронов деполяризовалась до -30...-20 мВ. Такую деполяризацию вызывает вход ионов натрия

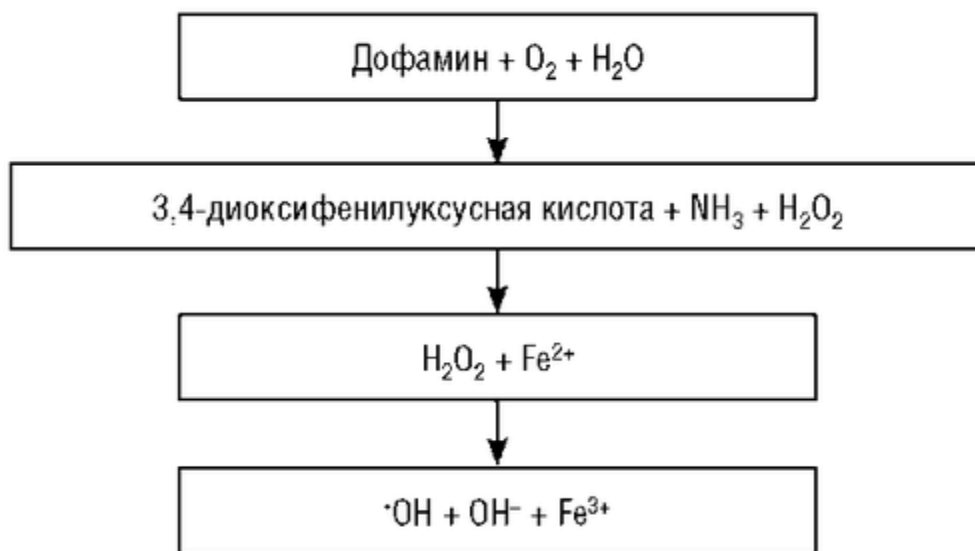


Рис. 25.1. Образование свободных радикалов при окислении дофамина

по расположенным на этой же мембране каналам, регулируемым каинатными и АМРА-рецепторами.

В ответ на массивное поступление в нейроны Ca^{2+} из митохондрий выделяется цитохром С, активируются свободнорадикальное окисление, каспазный каскад и протеинкиназа р38, повреждающая ДНК. Усиливается превращение NO в пероксинитрильный радикал.

Еще одним фактором, способствующим развитию нейродегенеративных заболеваний, служит нейрогенное воспаление с участием макрофагов, микро-глии и астроцитов. Активированные макрофаги прикрепляются к нейронам и выделяют активные формы кислорода, хемокины и цитокины.

ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Противопаркинсонические средства применяют для лечения болезни Паркинсона и симптоматического паркинсонизма. Идиопатическая болезнь Паркинсона - хроническое, неуклонно прогрессирующее заболевание пожилых людей, при котором поражаются дофаминергические нейроны черной субстанции среднего мозга. Впервые это заболевание описал в 1817 г. английский хирург и фармацевт Джеймс Паркинсон (1755-1824) в книге «Эссе о дрожательном параличе» (Essay on the Shaking Palsy). У 6 больных он диагностировал тремор покоя головы и кистей, семенящую походку, неловкость при выполнении сложных движений и постуральную неустойчивость. Французский невролог Жан Мартен Шарко выявил у больных ригидность скелетных мышц, потливость и сальность кожи и рекомендовал применять для лечения препараты красавки. В 1888 г. Шарко предложил называть «дрожательный паралич» болезнью Паркинсона.

В этиологии симптоматического паркинсонизма имеют значение нейроинфекции, атеросклероз мозговых сосудов, мозговой инсульт, травмы головного мозга, интоксикации. Лекарственный паркинсонизм появляется в пределах 3 мес от начала приема лекарственных средств, ослабляющих действие дофамина. Метилдопа истощает ресурсы дофамина в стриатуме, типичные антипсихотические средства и метоклопрамид блокируют D_2 -рецепторы.

Патогенез паркинсонических расстройств обусловлен нарушением функций экстрапирамидной системы. Она выполняет миостатическую функцию - регулирует тонус различных групп скелетных мышц для осуществления плавных, точно соразмеренных во времени и пространстве произвольных движений. Экстрапирамидная система также контролирует психорефлексы, выразительные мимические акты, участвует в выполнении заученных движений (письма, ходьбы).

Центром экстрапирамидной системы является стриатум (хвостатое ядро и скорлупа). В нем значительное представительство имеют холинергические нейроны, несущие пресинаптические D_2 -рецепторы и NMDA-рецепторы. D_2 -рецепторы¹ тормозят выделение ацетилхолина, NMDA-рецепторы - уве-

¹ D₂-рецепторы ингибируют аденилатциклазу и уменьшают синтез цАМФ, активируют калиевые каналы и блокируют кальциевые каналы нейронов.

личивают. Дофамин выделяется из окончаний длинных аксонов дофаминергических нейронов, тела которых расположены в компактной части черной субстанции среднего мозга. Источником глутаминовой кислоты служат кор-тикостриарные проекции.

Первые двигательные нарушения у пациентов с болезнью Паркинсона появляются при гибели 50-60% нейронов черной субстанции среднего мозга. На поздней стадии заболевания погибают 80-90% дофаминергических нейронов. Недостаточная активация D₂-рецепторов из-за дефицита дофамина сопровождается повышенным выделением ацетилхолина в стриатуме. В итоге ослабляется регулирующее влияние стриатума на двигательные центры коры больших полушарий и ствола головного мозга.

При болезни Паркинсона возникают следующие двигательные нарушения:

- ▶ экстрапирамидная ригидность - повышение тонуса скелетных мышц с симптомом зубчатого колеса;
- ▶ олигокинезия - уменьшение темпа и амплитуды движений;
- ▶ тремор покоя - стереотипное, ритмичное дрожание головы и рук в покое, исчезающее во время сна;
- ▶ застывания - эпизоды прерывания произвольных движений (больной во время ходьбы останавливается как вкопанный, ноги «прирастают к полу»);
- ▶ постуральная нестабильность - неустойчивость позы и падения в поздней стадии болезни.

Мышление больных замедлено, речь вялая, монотонная, голос глухой. Типичны вегетативные расстройства: слюнотечение, сухость кожи, потливость. Больные становятся раздражительными, плаксивыми, тревожными, к двигательным нарушениям присоединяются депрессия и деменция с бытовой и социальной дезадаптацией. Депрессия обусловлена нарушением обмена дофамина и уменьшением в коре больших полушарий количества рецепторов серотонина. При деменции в дофаминергических нейронах черной субстанции появляются тельца Леви (эозинофильные округлые образования, содержащие α-синуклеин), атрофируются гиппокамп и холинергические нейроны базального ядра Мейнерта (*substantia innominata*).

Болезнь Паркинсона прогрессирует в течение 5-10 лет с постепенной трансформацией клинической картины и может заканчиваться смертью от осложнений малоподвижности: пневмонии, тромбоэмболии легочной артерии, урологического сепсиса.

Лечение болезни Паркинсона направлено на нормализацию соотношения нейромедиаторов в стриатуме (симптоматическая терапия) и замедление ней-родегенеративных процессов (нейропротективная терапия). Существуют три основных направления симптоматической терапии болезни Паркинсона.

- ▶ Уменьшение выделения ацетилхолина в стриатуме с помощью дофами-номиметиков различного механизма действия. Дофамин не применяют, так как он не проникает через ГЭБ.
- ▶ Уменьшение выделения ацетилхолина с помощью блокаторов NMDA-рецепторов.
- ▶ Ослабление эффектов ацетилхолина с помощью центральных м-холино-блокаторов.

При выборе противопаркинсонического средства и его дозы следует стремиться не к полному устранению симптомов, а к улучшению двигательных функций и качества жизни. Лечение начинают с монотерапии, дозу препарата постепенно увеличивают до оптимальной (титрование дозы). Если в течение 1 мес после достижения максимальной терапевтической дозы не наступает регресса симптоматики или лекарственное средство плохо переносится, необходимо его заменить или добавить второй противопаркинсонический препарат с другим механизмом действия. Лечение проводят длительно, иногда в течение всей жизни. Хорошо подобранная медикаментозная терапия позволяет больным продолжать работу и не чувствовать себя в социальной изоляции.

Дофаминомиметики

Для активации D₂-рецепторов, уменьшающих выделение ацетилхолина в стриатуме, применяют средство заместительной терапии, предшественник дофамина **леводопу**, а также ингибиторы ферментов инактивации дофамина МАО В и КОМТ и прямые агонисты D-рецепторов.

Леводопу - L-ДОФА - синтезировал польский биохимик Казимир Функ в 1911 г. (в том же году он открыл витамин В₁). Долгое время леводопу считали сосудосуживающим и противомикробным средством. Когда эти эффекты не подтвердились, о препарате забыли. После открытия роли дефицита дофамина в патогенезе болезни Паркинсона (1961) интерес к леводопе возродился. С 1969 г. леводопу применяют для лечения болезни Паркинсона.

Около 95% молекул леводопы декарбоксилируется с образованием дофамина в желудочно-кишечном тракте и эндотелии сосудов и только 5% дозы трансформируется в дофамин в головном мозге (1% - в стриатуме). Для повышения доли леводопы, проникающей через ГЭБ, применяют комбинированные препараты с ингибиторами периферических декарбоксилаз - ароматическими L-аминокислотами карбидопой и бенсеразидом. Выпускают комбинированные препараты леводопы и карбидопы: **наком***, **синдопа***, **тремонорм***, **тидомет форте***, а также комбинированный препарат леводопы и бенсеразида - **мадопар***. Доза леводопы в составе комбинированных препаратов уменьшена на 60-80%.

Леводопа всасывается в тонкой кишке. Аминокислоты пищи конкурируют с леводопой за системы транспорта через стенку кишечника, поэтому ее принимают за 30-45 мин до еды или через полтора часа после еды. Леводопа активным транспортом проникает через ГЭБ, используя систему переноса ароматических аминокислот. На этом этапе также возможна конкуренция с аминокислотами. Нейроны черной субстанции среднего мозга накапливают леводопу и постепенно выделяют ее для декарбоксилирования в стриатуме. Часть леводопы декарбоксилируется в дофамин в серотонинергических нейронах и нейроглии. Эти клетки выделяют дофамин хаотически, что создает пульсирующую активацию D₂-рецепторов. Период полуэлиминации леводопы составляет 0,5-1 ч.

Препараты леводопы назначают пациентам старше 70 лет, а также больным всех возрастных групп при тяжелом течении болезни Паркинсона. Терапевтический эффект наступает через несколько дней курсового применения у 50- 60% больных. Уменьшаются ригидность, олигокинезия, дисфагия, слюнотечение. Тремор сохраняется, в начале лечения на фоне уменьшения мышечного тонуса может даже усиливаться.

Побочные эффекты леводопы обусловлены накоплением дофамина и нор-адреналина в ЦНС и периферических синапсах. В первые дни и недели терапии появляются нервное возбуждение, тахикардия, аритмия, ортостатическая гипотензия, полиурия, анорексия, рвота, боль в эпигастриальной области. Периферические дофаминомиметические эффекты можно устранить с помощью блокатора рецепторов дофамина домперидона.

В отдаленном периоде терапии (через 3-9 лет) присоединяются повышенная тревожность, инсомния, ночные кошмары, депрессия, иллюзии, зрительные галлюцинации, бред, когнитивные нарушения, гиперсексуальность, дискинезии. У молодых пациентов чаще возникают дискинезии, у пожилых - выше вероятность психических нарушений.

Стабильный лечебный эффект леводопы сохраняется в течение 2-6 лет (так называемый «медовый месяц» для больного болезнью Паркинсона). После этого периода у 30-50% пациентов развиваются побочные эффекты в двигательной сфере: гиперкинезы, акатизия, стереотипии, тики, дистонии.

Серьезной проблемой при длительном лечении леводопой становится флюктуация симптомов (синдром «включения-выключения», или on-off). В состоянии «включения» после приема леводопы симптомы болезни Паркинсона ослабевают, но через 1-1,5 ч внезапно наступает «выключение» с возвратом ригидности и олигокинезии. Дискинезии и флюктуации обусловлены переменным воздействием дофамина в высоких и низких концентрациях на гиперчувствительные D₂-рецепторы стриатума при отсутствии их тонической стимуляции.

Для уменьшения дискинезий и двигательных флюктуаций необходимо поддерживать в плазме постоянную концентрацию леводопы: принимают препараты пролонгированного действия, леводопу в малых дозах каждые 4-6 ч или леводопу совместно с агонистами рецепторов дофамина, ингибиторами МАО В, энтакапоном или амантадином. Новой технологией лечения болезни

Паркинсона является непрерывная инфузия в двенадцатиперстную кишку микронизированной суспензии леводопы и карбидопы (дуодопы*) в водном геле карбоксиметилцеллюлозы. Для инфузии проводят чрескожную эндоскопическую гастростомию. При таком способе введения длительно сохраняется терапевтический эффект леводопы, реже развиваются флюктуации и дискинезии, хотя не исключены другие побочные эффекты.

Постепенно лечебное действие леводопы уменьшается вследствие продолжающейся гибели нейронов черной субстанции и снижения количества и чувствительности D₂-рецепторов (феномен изнашивания). Первый признак ухудшения реакции на леводопу - «дискинезия конца дозы»: рано утром, до первого приема препарата, усиливаются двигательные симптомы.

При прекращении лечения, выраженном привыкании, нарушении всасывания леводопы (рвоте, диарее, отравлениях, инфекциях), приеме блокаторов рецепторов дофамина развивается акинетический криз с полной

иммобилизацией, грубым тремором, злокачественной гипертермией, дисфагией, рабдомиолизом, сердечной, дыхательной и почечной недостаточностью. Акинетический криз купируют внутривенным введением амантадина.

В реакции декарбоксилирования леводопы в дофамин образуются цитотоксические свободные радикалы и патологический метаболит 6-гидрокси-дофамин, повреждающие дофаминергические и адренергические нейроны. Проксидантному действию леводопы противодействуют глутатион и нейротрофические факторы нейроглии.

Препараты леводопы противопоказаны при психозах, атеросклерозе, артериальной гипертензии, тяжелых эндокринных, почечных, печеночных, сердечно-сосудистых, легочных заболеваниях, язвенной болезни (из-за опасности кровотечения), закрытоугольной глаукоме, заболеваниях крови, меланоме (ДОФА - предшественник меланина), беременности, грудном вскармливании, детям до 12 лет.

На время приема леводопы необходимо исключать из рациона продукты, богатые витамином B₆ (авокадо, бобы, горох, печень, тунец), так как он служит кофактором периферических декарбоксилаз ароматических L-аминокислот. Витамин B₆ не ослабляет действия комбинированных препаратов леводопы.

Селегилин - модифицированный амфетамин, селективный необратимый ингибитор MAO B в астроцитах¹. Препятствует окислительному дезаминированию дофамина и эндогенного дофаминомиметика фенилэтиламина² в головном мозге, не нарушает инактивации тирамина, поступающего с пищей.

Селегилин препятствует гибели нейронов, активирует синтез нейротрофических факторов астроцитами, повышает экспрессию генов антиоксидантных ферментов - супероксиддисмутазы и каталазы, тормозит выделение глутаминовой кислоты. Улучшает настроение, память и способность к обучению. Селегилин принимают внутрь на ранних стадиях болезни Паркинсона. Терапевтическое действие развивается спустя 3-4 нед. Побочные эффекты в значительной степени обусловлены образованием активного метаболита - метил амфетамин.

Необратимый ингибитор II генерации, производное аминокислоты **разагилин** блокирует MAO B в 10 раз сильнее селегилина. Ослабляет двигательные симптомы болезни Паркинсона - тремор, застывания и постуральную нестабильность, препятствует развитию двигательных флюктуаций при лечении леводопой. Разагилин является антиоксидантом и нейропротектором: улучшает функции митохондрий и противодействует гибели нейронов. Нейропротективное действие разагилина не зависит от ингибирования MAO B.

Энтакапон обратимо ингибирует КОМТ, препятствует метилированию леводопы в неактивный метаболит. Это актуально, так как при длительном приеме комбинированных препаратов леводопы с ингибиторами декарбоксилаз ароматических L-аминокислот активируются реакции метилирования - образуется 3-оксиметил-ДОФА, препятствующий всасыванию леводопы в кишечнике.

¹ В пожилом возрасте активность MAO B увеличивается.

² Фенилэтиламин образуется в стриатуме, улучшает синаптическую передачу в коре больших полушарий, передачу потенциалов действия по нервным волокнам, активирует рецепторы дофамина и его высвобождение из пресинаптических окончаний.

Энтакапон не проникает через ГЭБ и действует в просвете кишечника, печени, почках и крови. Его применяют в сочетании с препаратами леводопы, что удлиняет ее эффект, повышает биодоступность, ослабляет двигательные флюктуации. Принимают внутрь комбинированный препарат сталево*, содержащий леводопу, карбидопу и энтакапон.

Агонисты рецепторов дофамина длительно активируют D₂-рецепторы в стри-атуме, что тормозит выделение ацетилхолина и глутаминовой кислоты. Их лечебный эффект не зависит от дофаминергических нейронов черной субстанции. Агонисты D-рецепторов с помощью гидроксированного бензольного кольца нейтрализуют свободные радикалы, а также повышают активность глу-татиона и антиоксидантных ферментов, улучшают дыхательную функцию митохондрий нейронов. Оказывают нейропротективное и тимоаналептическое действие, нормализуют сон. Улучшают когнитивные функции в результате активации D-рецепторов и защиты дофамина от окисления перекисными продуктами в мезолимбической системе и префронтальной коре. Редко вызывают дискинезии .

Различают эрголиновые и неэрголиновые агонисты рецепторов дофамина (табл. 25.1). Эрголиновые агонисты являются структурными аналогами алкалоидов спорыньи (бромокриптин). Неэрголиновые агонисты имеют различное химическое строение (прамипексол, пирибедил, ропинирол, ротиготин). Агонисты рецепторов дофамина назначают молодым людям в начальной стадии болезни Паркинсона и комбинируют с препаратами леводопы при лечении пожилых в поздней стадии заболевания.

Агонисты рецепторов дофамина, в отличие от леводопы, имеют длительный период полужизни (от 3-6 до 12 ч), не конкурируют с аминокислотами за белки-транспортёры при всасывании в кишечнике и переносе через ГЭБ.

Таблица 25.1. Противопаркинсонические средства - агонисты D-рецепторов

Агонисты	Тип рецепторов дофамина					Период полуэлиминации, ч
	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅	
Эрголиновые агонисты						
Бромокриптин	+	++	+	–	+	3–8
Неэрголиновые агонисты						
Пирибедил	–	+++	+++	+	–	6–10
Прамипексол	–	++	+++	+	–	8–12
Ропинирол	–	++	+++	+	–	3–6
Ротиготин	+	++	++	–	–	5–7

Примечание. Подтипы рецепторов D₁ и D₅ относятся к группе D₁ (повышают активность аденилатциклазы, ускоряют синтез цАМФ, открывают кальциевые каналы); подтипы D₂, D₃ и D₄ - к группе D₂ (ингибируют аденилатциклазу, замедляют синтез цАМФ, уменьшают проницаемость кальциевых каналов, открывают калиевые каналы). «+...+++» - степени активации D-рецепторов; «-» - отсутствие влияния на D-рецепторы.

Бромокриптин - полный агонист D₂-рецепторов и частичный агонист D₁-рецепторов. Уменьшает секрецию гормона роста и пролактина, подавляет лактацию, нормализует менструальную функцию.

Производное пиперазина **пирибедил** и производное дигидроиндола **ропини-рол** активируют D₂- и D₃-рецепторы не только в стриатуме, но и в мезолимбической системе. При болезни Паркинсона уменьшают ригидность, олигокинезию, тремор, улучшают настроение, восстанавливают память и внимание. Ропинирол тормозит секрецию пролактина.

Производное бензотиазола **прамипексол** сильнее других агонистов активирует D₃-рецепторы в мезолимбической системе. Устраняет тремор и по-стуральные нарушения, улучшает настроение. В начальной стадии заболевания прамипексол активирует когнитивные функции (внимание, речевую беглость), нормализует сон.

Ротиготин активирует D₁-, D₂- и D₃-рецепторы, применяется в форме ТТС, создает в плазме терапевтическую концентрацию в течение 24 ч.

Селегилин, энтакапон и бромокриптин вызывают у 10-30% больных побочные эффекты: спутанность сознания, галлюцинации, ортостатическую гипотензию, аритмию, ишемию органов из-за спазма сосудов, отек голени и стоп, тошноту, рвоту, запор, желудочное кровотечение. При длительной терапии создают опасность фиброза сердечных клапанов, легких и забрюшинного пространства. В развитии фиброза участвуют 5-HT₂-рецепторы, повышающие продукцию факторов роста и активность фибробластов.

Разагилин и неэрголиновые агонисты рецепторов дофамина переносятся лучше и реже вызывают побочные эффекты. Прамипексол может вызывать непреодолимую сонливость. Описаны случаи, когда больные, принимавшие прамипексол, засыпали за рулем автомобиля.

Ингибиторы MAO, КОМТ и агонисты рецепторов дофамина противопоказаны при феохромоцитоме и судорожных состояниях, не связанных с дефицитом дофамина в ЦНС: болезни Гентингтона и эссенциальном треморе. Бромокриптин не назначают при психозах, тяжелых сердечно-сосудистых заболеваниях, злокачественных новообразованиях молочных желез, в I триместре беременности, детям до 15 лет. На время лечения прекращают грудное вскармливание. Дозу и частоту приема прамипексола уменьшают при почечной недостаточности.

Все дофаминомиметики, особенно леводопа, несовместимы с антидепрессантами. Прием антидепрессантов должен быть прекращен за 2 нед до начала приема противопаркинсонических средств. Их также не применяют одновременно с адреномиметиками, тримеперидином, фторхинолонами. Леводопу отменяют за 24 ч до наркоза.

При лекарственном паркинсонизме дофаминомиметики неэффективны.

Антагонисты NMDA-рецепторов глутаминовой кислоты

Производное адамантана **амантадин** блокирует NMDA-рецепторы в стриатуме и уменьшает выделение ацетилхолина. Он также блокирует NMDA-рецепторы в черной субстанции среднего мозга, что сопровождается нейро-

протективным эффектом. Стимулирует выделение дофамина и тормозит его нейрональный захват. Нормализует мышечный тонус, увеличивает двигательную активность, мало влияет на тремор. Лечебное действие амантадина в 15- 20 раз менее выражено, чем действие леводопы, развивается через 3-5 дней приема.

Амантадин принимают внутрь для лечения болезни Паркинсона и симптоматического паркинсонизма (постэнцефалического, цереброваскулярного), вводят внутривенно при akinетическом кризе.

Побочные эффекты амантадина - головная боль, головокружение, инсом-ния, депрессия, зрительные галлюцинации и иллюзии, летаргия, мраморная окраска кожи, периферические отеки, диспепсические расстройства. Аманта-дин противопоказан при острых и хронических заболеваниях печени и почек, психических заболеваниях, эпилепсии, тиреотоксикозе, беременности, людям пожилого возраста.

Центральные м-холиноблокаторы

Лекарственные средства этой группы - **тригексифенидил** и **бипериден** -

блокируют м-холинорецепторы нейронов и ослабляют эффекты ацетилхо-лина. Бипериден блокирует также NMDA-рецепторы. М-холиноблокаторы уменьшают ригидность и олигокинезию, восстанавливают объем, точность и координацию движений, улучшают позу и речь. Тремор становится менее выраженным только у части больных. Ослабляют гиперсаливацию и потливость.

Центральные м-холиноблокаторы применяют при болезни Паркинсона, симптоматическом и лекарственном паркинсонизме у пациентов молодого и среднего возраста без когнитивных расстройств.

Побочные эффекты тригексифенидила обусловлены блокадой м-холино-рецепторов коры больших полушарий, гиппокампа (опасность деменции) и внутренних органов. Тригексифенидил в 3 раза слабее атропина уменьшает секрецию слюны, в 10 раз слабее повышает ЧСС, в 2 раза менее выраженно расслабляет гладкие мышцы. Бипериден редко нарушает когнитивные функции и в минимальной степени оказывает периферическое м-холиноблокирующее действие.

Тригексифенидил в больших дозах (10-12 мг) вызывает иллюзии восприятия и быстро сменяющиеся приятные зрительные галлюцинации, что приводит к психической зависимости. Возникает также привыкание (больные переносят до 50-60 мг тригексифенидила при обычной терапевтической дозе 0,5-2 мг).

Центральные м-холиноблокаторы противопоказаны при когнитивных нарушениях, глаукоме, аритмии, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, стенозе привратника, паралитической кишечной непроходимости. Их применяют с осторожностью при тяжелых заболеваниях сердца, печени, почек, атеросклерозе, артериальной гипертензии, беременности. Не назначают людям старше 65 лет из-за опасности дезориентации, нарушений памяти, галлюцинаций.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Болезнь Альцгеймера (пресенильная и сенильная деменция альцгеймер-овского типа) характеризуется прогрессирующей и необратимой потерей интеллекта, памяти и навыков практической деятельности, что существенно нарушает адаптацию больных в семье и обществе. Болезнь названа в честь немецкого невролога Алоиса Альцгеймера (1864-1915).

Болезнь Альцгеймера является гетерогенным заболеванием. Различают болезнь Альцгеймера с ранним началом (до 60 лет) и сенильный вариант. Дебют болезни Альцгеймера медленный, плавный, течение - неуклонно прогрессирующее. Первые симптомы - ослабление кратковременной памяти, затрудненное понимание чужой речи, нечеткое произношение, ошибки при чтении, письме, счете, неловкость движений, тревога. В течение нескольких лет почти полностью опустошаются запасы знаний и умений, развиваются интеллектуальная беспомощность, амнезия и депрессия, утрачивается способность к самообслуживанию. Больные как бы разучиваются вставать, садиться, ходить. Они молча лежат, не меняя положения. Продолжительность жизни пациентов с болезнью Альцгеймера от момента установления диагноза составляет в среднем 6-12 лет, варьирует в пределах от 2 до 20 лет. Смерть наступает от осложнений неподвижности.

При болезни Альцгеймера в головном мозге уменьшается количество синапсов, погибают нейроны, в их цитоплазме появляются внутриклеточные нейрофибриллярные клубки, вокруг сосудов формируются сенильные бляшки, состоящие из β -амилоида, развивается глиальная воспалительная реакция. Наиболее ранние и грубые изменения возникают в медиобазальных отделах лобных долей («эторинальной коре»), в дальнейшем патологический процесс распространяется на гиппокамп, амигдалу и ассоциативные отделы височных и теменных долей, реже повреждается зрительная кора. Метаболизм нейронов гиппокампа только аэробный, поэтому они очень чувствительны к повреждающему воздействию β -амилоида и цитокинов.

В патогенезе болезни Альцгеймера наибольшее значение имеет холинергический дефицит в коре больших полушарий и гиппокампе. В этих структурах уменьшается синтез ацетилхолина вследствие ингибирования ацетил-холинтрансферазы и нарушения нейронального захвата холина, снижается количество м-холинорецепторов. Тела поврежденных нейронов находятся в базальном ядре Мейнерта, обеспечивающем обширную холинергическую иннервацию коры больших полушарий и гиппокампа. На поздних этапах болезни могут оказаться поврежденными около 90% холинергических нейронов, присоединяется дефицит дофамина, серотонина, глутаминовой кислоты, медиаторных нейропептидов и нейротрофических факторов.

При болезни Альцгеймера в коре больших полушарий и гиппокампе накапливаются патологические белки: β -амилоид, α -синуклеин, аномальные аполипопротеин-4 и пресенилины. β -Амилоид (цинксодержащий полипептид из 40-42 аминокис-

лот) образуется из гликопротеина-предшественника¹ при участии β- и γ-секретазы. Под влиянием аминопептидазы он присоединяет 2 дополнительные аминокислоты и переходит из растворимой формы в фибриллярную.

Фибриллы β-амилоида ингибируют ацетилхолинэстеразу, повреждают митохондрии и облегчают открытие кальциевых каналов. Перегрузка нейронов ионами кальция повышает энергозатраты и стимулирует свободнорадикальные процессы. β-Амилоид вызывает воспалительную реакцию, так как увеличивает выделение цитокинов микроглией и астроцитами и активирует систему комплемента.

α-Синуклеин вызывает оксидативный стресс и нейротоксические эффекты. Белок нейроглии аполипопротеин Е участвует в транспорте холестерина и фосфолипидов, регенерации нервной ткани, холинергическом синаптогенезе. Аномальный аполипопротеин е4 препятствует функционированию аполипопротеина Е.

Пресенилин-1 в норме участвует в формировании синаптических связей. Мутантный пресенилин-1 способствует образованию β-амилоида. При мутации гена пресенилина-2 возникает семейная форма болезни Альцгеймера в сочетании с паркинсонизмом.

Нейрофибриллярные клубки из попарно скрученных спиралевидных филаментов локализованы в цитоплазме нейронов и представляют собой измененные микротрубочки цитоскелета. Состоят из гиперфосфорилированного τ-протеина (таупатия). Эти фибриллы нестабильны, быстро разрушаются и ускоряют гибель нейронов. В образовании τ-протеина участвует β-амилоид.

При болезни Альцгеймера из активированной микроглии выделяются провоспалительные цитокины и развивается иммунное воспаление.

Для лечения болезни Альцгеймера применяют лекарственные средства, воздействующие на патогенез нейродегенеративного процесса, - стимуляторы холинергической и глутаматергической передачи. Необходимо раннее начало терапии - на додементной стадии заболевания, когда диагностируют легкие и умеренные когнитивные расстройства. Лечение должно быть длительным, непрерывным и комплексным.

Холинергическую передачу в ЦНС при болезни Альцгеймера усиливают ингибиторы холинэстеразы. **Ривастигмин** содержит остаток карбаминовой кислоты. Он медленно ингибирует изофермент ацетилхолинэстеразы в коре больших полушарий и гиппокампе (на 40% в течение 10 ч), тормозит протеолиз предшественника β-амилоида, улучшает мозговой кровоток. Ривастигмин принимают внутрь, применяют сублингвально и в форме ТТС при легкой и умеренной деменции. После применения в течение 12 нед он улучшает концентрацию внимания, память на текущие события, целенаправленную двигательную деятельность, навыки самообслуживания и активность в повседневной жизни.

Биодоступность ривастигмина при приеме внутрь составляет 36%. Связь с белками плазмы - 40%, период полуэлиминации - 1 ч. Ривастигмин подвергается гидролизу холинэстеразой с образованием малоактивного метаболита, выводимого с мочой. Его побочное действие наиболее выражено в период наращивания дозы. Он может вызывать астению, головную боль, головокружение,

¹ Предшественник β-амилоида (полипептид, состоящий примерно из 700 аминокислот) присутствует в коре больших полушарий как у пациентов с болезнью Альцгеймера, так и у здоровых людей. Установлено, что он выполняет функции мембранного рецептора, нейротрофического фактора и стимулятора регенерации нейронов. В норме деполимеризуется при участии α-секретазы.

брадикардию, тошноту, рвоту, диарею, уменьшает массу тела. Побочные эффекты можно минимизировать медленным повышением дозы (каждые 4 нед) и применением в форме ТТС.

Донепезил быстрее ривастигмина ингибирует ацетилхолинэстеразу и прямо увеличивает активность н-холинорецепторов головного мозга. Улучшает когнитивные функции и повседневную жизненную активность даже при тяжелой болезни Альцгеймера. Донепезил обладает высокой биодоступностью, в значительной степени (60%) связывается с белками плазмы, в печени окисляется изоферментами 2D6 и 3A4 с образованием активного деметилированного метаболита, имеет длительный период полуэлиминации (3 сут), кумулирует. К донепезилу развивается привыкание вследствие повышения экспрессии гена ацетилхолинэстеразы. Побочные эффекты донепезила в фазе наращивания дозы

аналогичны нежелательному действию ривастигмина. В редких случаях донепезил вызывает рабдомиолиз.

На начальных стадиях болезни Альцгеймера назначают галантамин.

При болезни Альцгеймера нарушается функционирование глутаматергических синапсов. В гиппокампе уменьшается количество рецепторов глутаминовой кислоты. Для воздействия на это патогенетическое звено применяют **мемантин** - агонист AMPA-рецепторов и низкоаффинный неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов. При активации AMPA-рецепторов улучшаются когнитивные функции и память, гасится помехообразная информация и усиливается основной информационный сигнал. Блокада NMDA-рецепторов ослабляет эксайтотоксическое действие глутаминовой кислоты, защищает от деструкции холинергические нейроны базальных ганглиев и лимбической системы.

Мемантин ослабляет лишь избыточную активацию NMDA-рецепторов, вызываемую β -амилоидом. Он взаимодействует с сайтом связывания ионов магния в открытом ионном канале, регулируемом NMDA-рецептором, но покидает канал при менее выраженной деполяризации мембраны, чем деполяризация, необходимая для удаления Mg^{2+} . Активирует D_2 -рецепторы, ослабляет воспалительную реакцию нейроглии.

Мемантин длительно принимают внутрь при среднетяжелой и тяжелой болезни Альцгеймера. Он благоприятно влияет на интеллектуальные функции, ослабляет эмоциональные и двигательные нарушения.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ГЕНТИНГТОНА

Болезнь, или хорей, Гентингтона - наследственное заболевание с прогрессирующими двигательными нарушениями (хореей), деменцией, утратой способности к общению и самообслуживанию. В 1872 г. американский врач Джордж Гентингтон (1851-1916) описал случаи наследственной передачи хорей в семьях жителей Лонг-Айленда и Нью-Йорка. Гентингтону в то время было 22 года, материалом для исследования послужили наблюдения трех поколений врачебной династии Гентингтонов.

Болезнь Гентингтона манифестирует в возрасте 35-50 лет. Симптомы появляются постепенно и незаметно. Первые признаки - нарушение координации тонких движений, быстрые судорожные подергивания лица, шеи, конечностей, туловища, изменения личности. По мере прогрессирования заболевания насильственные движения становятся грубыми, присоединяются дизартрия и дисфагия. Мышление замедляется, память ухудшается, хотя больные не забывают свою семью, друзей, ориентируются в текущих событиях. Больные раздражительны, тревожны, впадают в депрессию, у них нарушается сон. Длительность течения болезни Гентингтона составляет 15-30 лет, смерть наступает от осложнений неподвижности.

Болезнь Гентингтона наследуется по аутосомно-доминантному типу. В хромосоме 4 происходит нестабильная экспансия тринуклеотидных (цитозин-аде-нин-гуанин) повторов. Это сопровождается увеличением количества молекул глутаминовой кислоты в белке, получившем название «гентингтин». Выраженные клинические симптомы диагностируют при числе повторов 40 и больше.

Гентингтин с нормальным количеством остатков глутаминовой кислоты широко распространен в головном мозге здоровых людей, участвует в дифференцировке нейронов на всех стадиях эмбрионального и постнатального развития. Нормальный гентингтин регулирует транскрипцию, транспорт белков в ядро нейронов, аксональный транспорт, защищает нейроны от гибели.

При болезни Гентингтона гентингтин с большой протяженностью поли-глутаминовых повторов образует амилоидоподобные включения в теле, дендритах и аксоне нейронов. В нейронах уменьшается активность ферментов дыхательной цепи митохондрий, нарушается синтез АТФ, образуются супероксидные радикалы и NO. Аномальный гентингтин способствует выделению глутаминовой кислоты из пресинаптических везикул, увеличивает количество NMDA-рецепторов, участвующих в эксайтотоксическом повреждении ЦНС, тормозит образование нейротрофических факторов.

Особенно страдают шиповидные нейроны стриатума, составляющие 80-90% его клеточного пула. Шиповидные нейроны образуют многочисленные синаптические контакты друг с другом и

вставочными нейронами, получают обширную информацию от проекций коры больших полушарий, таламуса и среднего мозга. Ведущую роль в контроле функций шиповидных нейронов играет глутаматергический кортикостриарный путь.

При хореическом гиперкинезе возникает дефицит ГАМК в стриатуме и черной субстанции среднего мозга. Ослабляется тормозящий ГАМК-ергический контроль со стороны стриатума деятельности паллидума. В стриатуме уменьшается содержание нейропептидов, серотонина, ацетилхолина, но значительно активируется функция дофаминергических синапсов.

Для ослабления гиперкинеза при болезни Гентингтона применяют производное бензохинолина **тетрабеназин**. Он блокирует белок VMAT2, транспортирующий дофамин, норадреналин и серотонин в синаптические везикулы, и вызывает истощение ресурсов этих моноаминов. При приеме внутрь подвергается пресистемной элиминации. В печени превращается в активный метаболит - гидрокситетрабеназин. Может вызывать сонливость, паркинсонизм, диспепсические нарушения, снижает АД.

Симптоматическое лечение требуется пациентам, страдающим от депрессии, повышенной раздражительности, сильной тревоги, параноидного психоза. Назначают антидепрессанты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) или миртазапин, противоэпилептическое средство с тимоаналептическим действием карбамазепин, бензодиазепиновые анксиолитики.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА

БАС впервые описал Ф. Аран в 1847 г. При этом заболевании атрофируются и погибают мотонейроны спинного мозга и ствола головного мозга, серьезно страдают пирамидные нейроны в V слое моторной коры, дающие начало нисходящему кортикоспинальному тракту. При наследственных формах атрофируются также ядро Кларка и задние рога спинного мозга. Центр глазодвигательного нерва не повреждается.

Средний возраст заболевших - 50-70 лет. БАС начинается с быстро прогрессирующей мышечной слабости. Характерны атрофия и фасцикуляция скелетных мышц, спастичность, тихая, нечеткая, замедленная речь с повторением отдельных звуков, нарушение жевания и глотания, слюнотечение, дыхательные расстройства. Чувствительность и движения глаз сохраняются. Смерть наступает через 2-4 года от дыхательной недостаточности.

Около 90% случаев БАС - спорадические, у 10% заболевших диагностируют семейные формы с аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным типом наследования.

В передних рогах спинного мозга, моторных зонах ствола головного мозга и коры больших полушарий больных БАС нарушается нейрональный захват возбуждающего нейромедиатора - глутаминовой кислоты. Это обусловлено дефицитом транспортного белка EAAT₂. В чувствительных к поражению ядрах тройничного, лицевого и подъязычного нервов этот транспортный белок представлен в значительно меньшем количестве, чем в устойчивых к повреждению ядрах глазодвигательного нерва. Глутаминовая кислота оказывает эксайтотоксическое действие.

При семейной форме БАС возникает мутация гена, локализованного в хромосоме 21. Этот ген кодирует синтез фермента антиоксидантной защиты - Cu/Zn-зависимой супероксиддисмутазы-1. Мутантная изоформа супероксид-дисмутазы, выполняя функцию пероксидазы, стимулирует свободнорадикальное окисление.

Для патогенетического лечения БАС применяют **рилузол** - блокатор натриевых каналов пресинаптической мембраны глутаматергических синапсов, уменьшающий выделение глутаминовой кислоты. Рилузол также блокирует NMDA- и AMPA-рецепторы. Рилузол более эффективен у пациентов с бульбарными нарушениями в начальной стадии заболевания. Его побочные эффекты - астения, головокружение, тошнота, повышение в плазме активности аминотрансфераз.

СРЕДСТВА ДЛЯ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В качестве нейропротективных средств применяют цитиколин, аце-тилкарнитин и церебролизин. **Цитиколин** представляет собой цитидин-5'-дифосфохолин - соединение цитидина

(цитозин + рибоза + дифосфат) и хо-лина. В плазме цитиколин распадается на цитидин и холин, оба компонента проникают через ГЭБ. В нейронах ресинтезируется цитидин-5'-дифосфохолин. Он служит промежуточным метаболитом в синтезе фосфатидилхолина. При приеме цитиколина цитоплазматические и митохондриальные мембраны нейронов обогащаются этим фосфолипидом. Это вызывает ряд терапевтических эффектов: увеличивается продукция АТФ и активность Na⁺,K⁺-зависимой АТФазы, ускоряется образование мощного антиоксиданта - восстановленного глутатиона, улучшается тканевое дыхание.

Цитидин-5'-дифосфохолин нормализует метаболизм нейромедиаторов: стимулирует синтез ацетилхолина как донатор холина, способствует продукции дофамина в результате активации тирозингидроксилазы. Под влиянием цитидин-5'-дифосфохолина тормозится выделение и увеличивается нейро-нальный захват глутаминовой кислоты, ослабляется ее эксайтотоксичность. Цитидин-5'-дифосфохолин ингибирует фосфолипазу A₂, препятствует образованию провоспалительных простагландинов, лейкотриенов и цитокинов.

Цитиколин улучшает мозговое кровообращение и микроциркуляцию ли-квора, препятствует гибели нейронов и отеку головного мозга, восстанавливает память, ориентацию, способность к обучению, повышает общительность и самооценку.

При болезни Паркинсона цитиколин уменьшает олигокинезию, в меньшей степени - ригидность и тремор, улучшает когнитивные функции. Прием цитиколина позволяет отсрочить назначение леводопы или снизить ее дозу. При болезни Альцгеймера цитиколин улучшает память, ускоряет элиминацию предшественника β-амилоида, предотвращает формирование сенильных бляшек и продукцию цитокинов.

Цитиколин применяют также при ишемическом инсульте, черепно-мозговой травме, когнитивных расстройствах различной этиологии, алкоголизме, наркоманиях (ослабляет влечение к кокаину), для профилактики когнитивного дефицита у пожилых людей. Цитиколин принимают внутрь в растворе (биодоступность - 90%), вводят внутримышечно и внутривенно. Он хорошо переносится, лишь изредка вызывает головную боль, диспепсические расстройства, слабость, незначительно снижает АД.

Естественный метаболит ацетилкарнитин образуется из карнитина в головном мозге, печени и почках. Донатором ацетата служит ацетил-КоА, реакцию ацетилирования катализирует карнитинацетилтрансфераза. Ацетилкарнитин доставляет в митохондрии ацетат для синтеза ацетил-КоА.

Лекарственное средство **ацетилкарнитин** уменьшает кислородный запрос головного мозга, защищает нейроны от ишемии, повышает синтез ацетил-холина, усиливает эффекты серотонина и дофамина. Стимулирует синтез

мембранных фосфолипидов и нейротрофических факторов, в итоге улучшает регенерацию нервных клеток. Оказывает антиоксидантное и иммуностимулирующее действие, защищает головной мозг от нейротоксических эффектов аммиака, препятствует образованию липофусцина. Активирует α-секретазу и ускоряет расщепление предшественника β-амилоида с образованием безопасного метаболита. Улучшает обучение, память, настроение без седативного и миорелаксирующего влияния. Ацетилкарнитин хорошо всасывается из кишечника. Период полуэлиминации составляет 4 ч.

Ацетилкарнитин принимают внутрь в начальной стадии болезни Альцгеймера, при нарушениях мозгового кровообращения, периферической невропатии. Изредка он вызывает тошноту, изжогу, речевую гиперактивность, аллергические реакции.

Церебролизин* содержит низкомолекулярные нейропептиды, аминокислоты и микроэлементы, его получают из головного мозга молодых свиней. Оказывает нейропротективное действие: тормозит продукцию β-амилоида, провоспалительных цитокинов, препятствует эксайтотоксическому действию глутаминовой кислоты, гибели нейронов, активации нейроглии, улучшает рост дендритов, синаптогенез, биоэнергетику головного мозга и мозговой кровотока. Пептиды 'церебролизина' ингибируют холинэстеразу в головном мозге. Церебролизин* вливают внутривенно капельно. Он улучшает состояние больных с нарушениями мозгового кровообращения, болезнью Альцгеймера в начальной стадии, при травмах головного и спинного мозга, гиперактивности и

дефиците внимания у детей. При быстром введении может повышать температуру тела. Противопоказан при почечной недостаточности, судорожных состояниях, в I триместре беременности.

Глава 26 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИГРЕНИ

Головная боль - самое распространенное недомогание и постоянная жалоба пациентов, обращающихся к неврологу. В большинстве случаев диагностируют головную боль напряжения, второе место принадлежит мигрени. Чаще всего мигренью заболевают в возрасте 30-35 лет. После 50 лет как самостоятельное заболевание она встречается редко.

Первое описание клинического течения мигрени можно найти в папирусе Эберса из Древнего Египта и клинописных табличках Вавилона (XVI-XV вв. до н.э.). Клавдий Гален (130-200), подчеркивая односторонний характер головной боли при мигрени, предложил термин *hemicrania* (от греч. *hemi* - составная часть слов, означающая «половинный, односторонний»; *kranion* - череп). Затем этот термин трансформировался римлянами в *emigranea*, *migranea*, *migrana*.

Диагноз мигрени устанавливают при соответствии головной боли определенным критериям.

- Головная боль имеет хотя бы два из следующих четырех признаков: односторонняя локализация, пульсирующий характер, средняя или большая интенсивность, усиление при физической нагрузке и ходьбе.
- Периодическое повторение приступов.
- Один или несколько дополнительных симптомов во время приступа: усиленное слюноотделение, тошнота, рвота, гиперестезия кожи головы, светобоязнь (фотофобия) или звукобоязнь (фонофобия).
- Длительность приступа - от 4 до 72 ч (обычно 12-24 ч).
- Не менее 5 приступов, отвечающих перечисленным критериям.

Различают эпизодическую мигрень (без ауры и с аурой) и хроническую мигрень. Самая частая форма (70-80% случаев) - мигрень без ауры (головная боль и рвота). Для мигренозной ауры характерны парестезия, мышечная слабость, сверкающие зрительные образы, зрительные иллюзии. У больного выпадают поля зрения, он слепнет, не может говорить. Длительность ауры - 10-30 мин. Интервал между аурой и приступом головной боли - меньше 1 ч.

При хронической мигрени головная боль возникает 8 раз и более в месяц, сопровождается депрессией и тревогой. Одна из причин перехода эпизодической мигрени в хроническую - злоупотребление неопиоидными анальгетиками и НПВС.

Течение мигрени осложняют мигренозный статус и мигренозный инсульт. При мигренозном статусе возникают один тяжелый приступ длительностью более 72 ч или серия тяжелых, следующих друг за другом приступов. Приступы сопровождаются многократной рвотой, светлые промежутки длятся не более 4 ч. Риск мозгового

инсульта у пациентов, страдающих мигренью без ауры, такой же, как в общей популяции. При мигрени с аурой частота ишемического инсульта в 10 раз больше, чем в популяции.

Патогенез мигрени сложный. Аура обусловлена распространением волны деполяризации (депрессия Лео) от коры затылочной доли к соматосенсорной коре теменной и височной долей в пределах одного полушария головного мозга. Скорость движения волны - 2-3 мм/мин. Потенциал действия нейронов и клеток нейроглии длится 1-2 с, затем наступает нейрональное молчание в течение нескольких минут. В распространении волны деполяризации участвуют NMDA-рецепторы.

Волна деполяризации вызывает спазм мозговых сосудов. Такое нарушение гемодинамики во время ауры получило название «распространяющаяся олигемия». Суживаются только пияльные артериолы на

поверхности коры больших полушарий, кровоток в крупных артериях не изменяется. Региональный мозговой кровоток уменьшается на 20-25%, не достигая уровня ишемии.

С началом болевого приступа сосуды расширяются, возникает их атония. Около 80% крови, протекающей по сонной артерии, попадает через открытые анастомозы в вены кожи головы, минуя капилляры головного мозга.

Источником головной боли могут быть сосуды твердой мозговой оболочки, иннервируемые тройничным нервом. Пептидные медиаторы его периваскулярных волокон - субстанция Р, нейрокинин А, кальцитонин-генсвязанный пептид - расширяют сосуды, повышают сосудистую проницаемость и агрегацию тромбоцитов. Это сопровождается транссудацией и нейрогенным воспалением твердой мозговой оболочки. Воспалительный отек раздражает окончания афферентных ноцицептивных волокон тройничного нерва. Его возбудимость на стороне головной боли значительно повышается.

В патогенезе мигренозной головной боли большую роль играет нарушение метаболизма и функций серотонина. Он синтезируется из триптофана в ме-токсиндольном пути в головном мозге и поступает в мозг из периферических тканей (основное количество серотонина образуется в энтерохромаффино-подобных клетках дна желудка). Серотонинергическая система головного мозга является одним из важных звеньев антиноцицептивной системы, представлена нейронами центрального серого вещества, ядер шва и широкой сетью аксонов, идущих в различные структуры головного и спинного мозга.

Во время ауры серотонин вызывает спазм сосудов. В фазе головной боли возникает дефицит серотонина из-за его повышенной экскреции с мочой. При низком содержании серотонина нарушаются функции антиноцицептивной системы головного мозга.

В ЦНС серотонин активирует пост- и пресинаптические 5-НТ-рецепторы (табл. 26.1). Рецепторы разных типов выполняют неодинаковые функции. Активация 5-НТ_{2В}-рецепторов сопровождается сужением наружной сонной артерии, кровь направляется в сосуды головного мозга. При активации 5-НТ₁-рецепторов суживаются артериовенозные анастомозы, улучшается кровоток в головном мозге, тормозится выделение пептидных медиаторов из периваскулярных волокон тройничного нерва, что препятствует нейрогенному воспале-

нию. При активации 5-НТ_{1А}-рецепторов ослабевают вегетативные (тошнота, рвота) и психоэмоциональные (тревога, депрессия) симптомы, сопутствующие приступу мигрени. На чувствительных окончаниях нейронов, участвующих в восприятии боли, находятся 5-НТ₃-рецепторы.

Таблица 26.1. Рецепторы серотонина

Рецептор	Эффекторные механизмы	Локализация	Ф
5-НТ _{1А}	Ингибирование аденилатциклазы (уменьшение синтеза цАМФ), открытие калиевых каналов, блокада кальциевых каналов	Тормозящий ауторецептор в ядрах шва ствола мозга (уменьшает выделение серотонина в гиппокампе и коре больших полушарий), постсинаптический рецептор в гиппокампе и коре больших полушарий	П
5-НТ _{1В}		Гиппокамп, черная субстанция среднего мозга	У
		Сосуды бассейна сонной артерии Сужение	
5-НТ ₂		Артериовенозные анастомозы	Су
		Черная субстанция среднего мозга, стриатум	Ст

		Тройничный нерв	Ус- то- из
5-HT _{1f}		Тройничный нерв	Ус-
5-HT _{2a}	Активация фосфоли-пазы C (повышение синтеза ИФ ₃ и ДАГ)	Префронтальная кора, прилегающее ядро стриатума	Вс-
		Тромбоциты	Ас-
		Гладкие мышцы	Сс-
5-HT _{2b}		Дно желудка	Ус-
5-HT _{2c}		Сосудистые сплетения головного мозга	-
5-HT ₃	Повышение проницаемости ионных каналов для Na ⁺ и K ⁺	Энтерохромафиноподобные клетки	Вс-
		Триггерная зона рвотного центра, ядро солитарного тракта	Тс-
		Нервные окончания	Дс-
Рецептор	Эффекторные механизмы	Локализация	Ф
5-HT ₄	Активация аденилат-циклазы (стимуляция синтеза цАМФ)	Гиппокамп	Вс-
		Энтерохромафиноподобные клетки	Ус-
		Вставочные холинергические нейроны ганглиев мезентериального сплетения	Вс-
		Кишечник	Ус- фс-
5-HT _{5A}	Ингибирование аденилатциклазы (уменьшение синтеза цАМФ)	Гиппокамп	Рс-
5-HT ₆	Активация аденилат-циклазы (стимуляция синтеза цАМФ)	Стриатум, гиппокамп, префронтальная кора	Рс- ап
5-HT ₇		Мезокортикальная система	Рс-
		Кишечник	Рс-

Примечание: цАМФ - циклический аденозинмонофосфат; ИФ₃ - инозитол-3-фосфат; ДАГ - диацилглицерол.

Таблица 26.2. Клиническая характеристика и фармакотерапия мигрени

Форма мигрени	Симптомы	Фармакотерапия при
Легкая	Редкие приступы пульсирующей головной боли продолжительностью 4-8 ч	► Парацетамол и нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен, напроксен)
Средней тяжести	Приступы умеренной или сильной головной боли продолжительностью более 8 ч не реже 1 раза в месяц; незначительные неврологические нарушения; тошнота	► Парацетамол и нестероидные противовоспалительные препараты в комбинации с кодеином или другими седативными средствами ► Эрготамин в комбинации с анальгетиками ► Противорвотные средства
Тяжелая	Приступы сильной головной боли продолжительностью более 12 ч; выраженные неврологические нарушения; рвота	► Эрготамин в комбинации с анальгетиками ► Противорвотные средства
Форма мигрени	Симптомы	Фармакотерапия при
Мигренозный статус	Серия тяжелых, следующих друг за другом приступов или один необычно тяжелый и продолжительный приступ с адинамией, нарушениями сознания, психическими расстройствами, неукротимой рвотой, повышением температуры тела	► Диазепам внутривенно ► Галоперидол или трифлуоперазин ► Преднизолон или дексаметазон ► Фуросемид внутримышечно

При мигрени необходимо купировать приступы и проводить курсовое лечение для их профилактики. Выбор лекарственных средств зависит от частоты приступов и интенсивности головной боли, возраста пациента, индивидуальной терапевтической эффективности, побочных эффектов, противопоказаний к применению (табл. 26.2). Нередко лекарственные средства, эффективные у одного пациента, оказываются бесполезными для другого. Мигрень непредсказуема и относится к числу болезней, при которых трудно прогнозировать результаты лечения. Подбор терапии требует терпения со стороны врача и пациента. Избранного метода фармакотерапии следует придерживаться последовательно и не торопиться с его заменой уже через несколько дней. Особенно трудно подобрать фармакотерапию при хронической мигрени.

Для исцеления от мигрени большое значение имеют здоровый образ жизни, выявление и лечение психических и соматических коморбидных расстройств, устранение триггерных факторов, провоцирующих возникновение приступов мигрени.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ПРИСТУПА МИГРЕНИ

Для купирования приступа мигрени применяют лекарственные средства с неспецифическим действием (парацетамол, НПВС), агонисты рецепторов серотонина (эрготамин, триптаны), противорвотные средства. Лечение начинают сразу после появления даже умеренной головной боли, тактика выжидания признана неправильной.

Активация 5-HT-рецепторов эрготамином и триптанами вызывает ряд эффектов:

- нормализуется тонус паралитически расширенных артериол в бассейне сонной артерии (активация 5-HT_{1B}-рецепторов);
- ослабляется пульсация сонной артерии;
- суживаются артериовенозные анастомозы, что уменьшает отток крови в вены кожи головы и направляет ее в капилляры головного мозга (активация 5-HT₇-рецепторов);

► тормозится выделение субстанции Р, нейрокина А и кальцитонин-генсвязанного пептида из окончаний тройничного нерва, уменьшается

возбудимость каудального ядра тройничного нерва, нарушается передача ноцицептивной информации в таламус и кору больших полушарий (активация 5-HT₇-рецепторов);

► уменьшаются транссудация, нейрогенное воспаление и раздражение болевых окончаний в твердой мозговой оболочке.

Алкалоид спорыньи **эрготамин** известен с 1918 г. как эффективное средство лечения мигрени. Он неселективно взаимодействует с рецепторами серотонина всех типов, включая 5-HT₁- и 5-HT₂-рецепторы, а также связывается с рецепторами дофамина и α-адренорецепторами. Триптаны обладают высоким аффинитетом к рецепторам подтипов 5-HT_{1B} и 5-HT_{1D}.

Эрготамин в комбинации с кофеином принимают внутрь для купирования головной боли у пациентов с частыми приступами мигрени средней тяжести или редкими приступами тяжелой мигрени.

Эрготамин оказывает побочное действие. У 10% пациентов он активирует рвотный центр, вызывает тошноту и рвоту. Оценка этого побочного эффекта затруднена, так как тошнота и рвота являются симптомами мигрени. При приеме эрготамина больные жалуются на слабость в ногах, боль в мышцах, онемение и покалывание в пальцах рук и ног, отек голеней, кожный зуд. Реже возникают тахикардия или брадикардия, приступы стенокардии, вызванные спазмом коронарных сосудов. Прием эрготамина в дозе более 1 мг/сут в течение двух дней подряд и более может вызывать трансформацию мигрени в хроническую ежедневную головную боль.

Эрготамин противопоказан при заболеваниях периферических сосудов, ИБС, артериальной гипертензии, нарушении функций печени и почек, сепсисе, беременности, детям. Его не используют при осложненных формах мигрени. При беременности эрготамин может оказывать тератогенное действие, нарушать плацентарный кровоток, вызывать спонтанный аборт.

Суматриптан - триптан, сульфонамидное производное серотонина¹, наиболее эффективное средство терапии острого приступа мигрени. Появление этого селективного агониста 5-HT₁-рецепторов позволило уточнить патогенез мигрени.

Суматриптан обладает наибольшим аффинитетом к 5-HT₁-рецепторам, в 5 раз слабее связывается с 5-HT_{1B}-рецепторами, в 12 раз слабее - с 5-HT_{1A}-рецепторами и не взаимодействует с другими типами рецепторов серотонина, адренорецепторами, рецепторами дофамина, холинорецепторами, бензодиазепиновыми рецепторами. При длительном применении суматриптана возможна десенситизация 5-HT₁-рецепторов.

При приеме внутрь биодоступность суматриптана низкая (14%) из-за пре-системной элиминации. Суматриптан плохо проникает через ГЭБ у здоровых людей, но при мигрени его транспорт в головной мозг значительно возрастает. Связь с белками плазмы составляет 14-21%, период полуэлиминации - 2 ч. Суматриптан подвергается окислительному дезаминированию при участии

¹ Первая половина названия суматриптана - сокращенное обозначение сульфонамидной группы (5-sulfonamide); фрагмент «триптан» происходит от английского названия серотонина - 5-hydroxytryptamine.

МАО А. Продукты метаболизма (индолуксусная кислота и ее глюкуронид) выводятся с мочой.

Суматриптан назначают внутрь и интраназально для купирования приступов головной боли при мигрени средней тяжести и тяжелой мигрени. Он улучшает состояние при частых (до 4-6 раз в месяц) приступах мигрени без ауры у больных моложе 50 лет. Менее эффективен у больных пожилого возраста, при мигрени с аурой, склонности к повышению АД между приступами, мигреноз-ных атаках в ночное время, приеме позже 2-4 ч от начала приступа.

Суматриптан оказывает преходящее дозозависимое побочное действие у 80% пациентов. Появляются чувство тяжести в голове, ощущение жара, парестезия, сонливость. Около 3-5% больных жалуются на дискомфорт в груди. Самые опасные побочные эффекты - аритмия и спазм коронарных сосудов с опасностью инфаркта миокарда.

Противопоказания к назначению суматриптана: неконтролируемая артериальная гипертензия, вазоспастическая стенокардия и ИБС (стенокардия, безболевого ишемия, инфаркт миокарда в анамнезе). Суматриптан не комбинируют с эрготамином (интервал между приемами должен составлять не менее 24 ч) и ингибиторами МАО (интервал - не менее 14 сут). На время лечения исключают из рациона питания продукты, богатые тирамином. Необходимо соблюдать осторожность при назначении суматриптана детям, больным старше 65 лет, беременным (опасность атонии матки и кровотечения во время родов). При лечении суматриптаном прекращают грудное вскармливание.

Новые селективные агонисты 5-HT_{1B}- и 5-HT_{1D}-рецепторов отличаются от суматриптана лучшей переносимостью. Их принимают внутрь.

Элетриптан имеет биодоступность 50%. Его связь с белками плазмы составляет 85%, период полуэлиминации короткий (4 ч). Подвергается N-деметилированию изоферментом 3A4 с образованием неактивных метаболитов. Выводится с мочой и желчью.

Биодоступность **золмитриптана** - 40%, связь с белками плазмы - 25%. В печени преобразуется в два неактивных метаболита и N-деметилированный метаболит, активирующий 5-HT_{1B}- и 5-HT_{1D}-рецепторы в 2-6 раз сильнее золмитриптана. Метаболиты выводятся с мочой с периодом полуэлиминации 5-6 ч.

Фроватриптан всасывается из кишечника с биодоступностью 22% у мужчин и 30% у женщин. В крови связывается с форменными элементами. Окисляется изо-ферментом 1A2 цитохрома P450 в несколько неактивных метаболитов. Выводится с желчью и мочой. Период полуэлиминации - 26 ч.

При лечении элетриптаном, золмитриптаном и фроватриптаном аритмия и спазм коронарных сосудов возникают только в редких случаях.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ КУРСОВОГО ЛЕЧЕНИЯ МИГРЕНИ

Медикаментозную профилактику приступов мигрени проводят эпизодически или в течение длительного времени. Примерами эпизодической профилактики служат ситуации, когда больному хорошо известны факторы, провоцирующие приступ мигрени (физическая нагрузка, погрешности в диете, менструации).

При большом числе провоцирующих факторов и невозможности предсказать появление приступа мигрени необходима регулярная профилактика. Лекарственные средства таким больным назначают в малых дозах, затем дозы постепенно повышают с учетом индивидуальной переносимости. Лекарственные средства для курсового лечения мигрени представлены в табл. 26.3.

Таблица 26.3. Лекарственные средства для профилактической фармакотерапии мигрени

Лекарственные средства	Механизмы действия при мигрени	Побочные эффекты
Противоэпилептическое средство: топирамат	Изменяет серотонинергическую передачу на уровне дорсального ядра шва, потенцирует эффекты гамма-аминомасляной кислоты, ослабляет действие глутаминовой кислоты	Утомляемость, атаксия, заторможенность, уменьшение мочевого-диуреза
β-Адреноблокаторы:пропранолол, метопролол	Уменьшают атонию сосудов головного мозга и асептическое воспаление в твердой мозговой оболочке, оказывают противотревожное действие; являются средствами выбора при мигрени у пациентов с тревожными расстройствами и артериальной гипертензией	Чувство усталости, спазм гладких мышц, синдром отдачи
Блокатор кальциевых каналов: циннаризин	Блокирует кальциевые каналы, что модулирует эффекты серотонина; эффективен при частых средне-тяжелых приступах со зрительной аурой, мигрени с неврологическими симптомами сосудистой природы; эффективность ниже при артериальной гипотензии, тревожных состояниях, головной боли напряжения	Головная боль, экстрапирамидные симптомы, тремор

Глава 27 ОPIOИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

Опиоидные (наркотические) анальгетики растительного и синтетического происхождения селективно подавляют восприятие и улучшают переносимость боли, уменьшают ее эмоциональную окраску и вегетативное сопровождение. Термин «аналгезия», обозначающий утрату болевой чувствительности, происходит от греческих слов *an* - отрицание, *algos* - боль.

Боль - неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, обусловленное физиологическими процессами в ЦНС, вызванными сверхсильным или разрушительным раздражением. Боль является субъективным переживанием, для оценки интенсивности боли основное значение имеют жалобы пациента.

Физиологическая боль (обычно транзиторная) выполняет сигнальную функцию: предупреждает об опасности, защищает от повреждений, помогает уйти от травмирующего воздействия или ослабить его эффект. Патологическая боль при соматогенных, нейрогенных и психогенных болевых синдромах утрачивает сигнальную функцию, становится длительной (более 3 мес), периодической или даже постоянной, сопровождается нарушениями микроциркуляции и иммунитета, приобретает характер болезни. Она значительно снижает качество жизни и сопровождается социальной дезадаптацией.

Соматогенная (ноцицептивная) боль возникает при переломе, растяжении, разрыве тканей, ожоге, инфаркте миокарда, опухоли, спазме гладкой мускулатуры. Невропатическая центральная и периферическая боль обусловлена нарушением функций нервной системы. Невропатическая боль сопровождает постинсультную, диабетическую и алкогольную невропатию, постгерпетическую ганглионевропатию, невралгию тройничного и языкоглоточного нервов. Этот тип боли характерен для фантомно-болевого синдрома, повреждения та-ламуса, каузалгии¹. Психогенная боль появляется при стрессе, депрессии, тревожных расстройствах.

Неадекватная аналгезия после операций и тяжелых травм вызывает про-грессирование сердечной и дыхательной недостаточности, динамический парез кишечника, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. Около 90% заболеваний сопровождается болью, пациенты с хронической болью в 5 раз чаще обращаются за медицинской помощью, чем остальное население.

Природным источником опиоидных анальгетиков является опий (от греч. *opos* - сок) - высохший млечный сок снотворного мака (*Papaver somniferum*). Родина этого растения - Малая Азия. Впервые опий упоминается в клинописных табличках Шумера (IV тысячелетие до н.э.). Действие опия на человека

¹ Каузалгия развивается при повреждении симпатических волокон в составе периферического нерва.

описал греческий врач Теофраст (372-287 гг. до н.э.). В Средние века популярность опия как анальгетика возродили Парацельс (1493-1541) и Томас Сиден-
хем (1624-1689).

В состав опия входят алкалоиды (20%) и балластные вещества (сапонины). Алкалоиды опия представляют собой производные фенантрена и изохино-лина. Структуру фенантрена¹ имеют морфин (10%), кодеин (0,5%) и тебаин (0,2%). Из них анальгетическое действие оказывают морфин и кодеин (от греч. *kodēia* - маковая головка). Производные изохинолина папаверин (1%), носка-пин (6%) и лауданозин проявляют свойства миотропных спазмолитиков.

Морфин выделил из опия ганноверский фармацевт Вильгельм Сертюрнер в 1806 г. Название алкалоида дано по имени Морфея - древнегреческого крылатого бога сна, сына Гипноса (от греч. *morphe* - форма). Морфей являлся в сновидениях в образах людей, животных и природных стихий. В 1832 г. французский химик Пьер Жан Робикс выделил из опия кодеин (метилморфин), в 1848 г. немецкий химик Георг Мерк идентифицировал папаверин.

Термином «опиаты» обозначают природные вещества, получаемые из опия (морфин, кодеин), и их полусинтетические производные. К опиоидам относят все растительные и синтетические опиоидные анальгетики.

Ноцицептивная (от греч. *posēo* - повреждаю) система воспринимает, проводит болевые потенциалы и формирует нервно-психическую реакцию на боль (отрицательные эмоции, память о боли,

рефлекторные изменения функций внутренних органов, безусловные двигательные рефлексы, волевые усилия, направленные на устранение болевого воздействия).

В восприятии повреждающих (ноцицептивных) раздражений участвуют свободные неинкапсулированные нервные окончания - ноцицепторы. Механо- и терморецепторы активируются при сильных механических и термических раздражениях. Активацию хеморецепторов вызывают повторное тепловое воздействие, электрический ток и вещества-аллогены: брадикинин, гистамин, серотонин, ацетилхолин, аде-нозин, простагландины группы E, лейкотриены, цитокины, ионы K^+ и H^+ . Особым типом хеморецепторов являются ванилоидные рецепторы VR, регулирующие проницаемость натриевых, калиевых и кальциевых каналов. Агонистом ванилоидных рецепторов служит вещество стручкового перца капсаицин (см. главу 7). Механо- и терморецепторы передают болевые потенциалы по тонким миелинизированным волокнам A_δ , полимодальные хеморецепторы - по немиелинизированным волокнам C.

Первым интегративным центром, воспринимающим болевые потенциалы, являются задние рога спинного мозга. Волокна A_δ оканчиваются на ноцицептивных нейронах пластин 1 и 2, волокна C - на нейронах желатинозной субстанции. Ноцицептив-ная информация вызывает формирование спинальных двигательных, вазомоторных и висцеральных реакций и передается в структуры головного мозга по контралатеральным спиноталамическому, спиноретикулярному и спиномезенцефалическому трактам. Спиноталамический путь оканчивается на специфических вентробазальных ядрах таламуса. Спиноретикулярный и спиномезенцефалический пути достигают неспецифических интраламинарных и медиальных ядер таламуса после переключений в продолговатом и среднем мозге. От специфических ядер таламуса болевые потен-

Кодеин представляет собой метиловый эфир морфина по фенольному гидроксилу. Тебаин отличается от морфина наличием метилов при алкольном и фенольном гидроксильных и двух двойных связей, оказывает слабое анальгетическое действие. Из тебаина получают противокашлевые средства и налоксон.

циалы поступают в первую (S_1) и вторую (S_2) соматосенсорные области коры больших полушарий, от неспецифических ядер - в префронтальную кору, лимбическую систему, стриатум и гипоталамус. Соматосенсорные зоны оценивают локализацию, тип и вероятную причину боли, устанавливают, является ли боль новой или повторяет предыдущую (мнемонический анализ). Префронтальная кора и лимбическая система формируют эмоционально-аффективные компоненты боли и связанные с ней психические переживания, гипоталамус формирует вегетативные реакции на боль.

Ноцицептивная система состоит из двух путей проведения болевых потенциалов - специфического и неспецифического. Специфический (неоспино-таламический) путь включает высокопороговые специфические ноцицепторы (преимущественно механо- и терморецепторы), быстропроводящие афферентные волокна типа A_δ и ноцицептивные нейроны задних рогов спинного мозга, вентробазальных ядер таламуса и соматосенсорной коры. Этот путь малонейронный, быстрый, участвует в проведении пороговых дискриминационных болевых потенциалов (два одинаковых раздражения, наносимые одновременно, воспринимаются раздельно). Боль является эпикритической: имеет точную локализацию и длится, пока действует повреждающий фактор.

Неспецифический (палеоспиноталамический) путь состоит из низкопороговых полимодальных ноцицепторов (преимущественно хеморецепторов), медленнопроводящих немиелинизированных C-афферентов, ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга, интраламинарных и медиальных ядер таламуса. От таламуса болевые потенциалы поступают в префронтальную кору.

Неспецифический путь образует многочисленные коллатерали к ретикулярной формации среднего и продолговатого мозга и при ее участии активирует лимбическую систему, стриатум и гипоталамус. Пространственная и временная суммация слабых раздражений происходит в ядрах таламуса. По неспецифическому ноцицептивному пути проводится протопатическая боль: плохо локализованное, диффузное неприятное жгучее ощущение. Такую боль вызывают небольшие по силе, но длительно повторяющиеся раздражения. Боль появляется с некоторым опозданием и продолжается после прекращения патогенного воздействия.

Общим нейромедиатором для специфического и неспецифического путей является глутаминовая кислота (при участии AMPA-, NMDA-, каинат-ных рецепторов и метаботропных рецепторов mGlu).

Глутаминовая кислота активирует постсинаптические AMPA-рецепторы нейронов задних рогов спинного мозга и вызывает быстрые потенциалы действия, активирующие NMDA-рецепторы. В неспецифическом пути в передаче болевых потенциалов участвуют также полипептиды: тахикинины (субстанция Р, нейрокинин А), кальцитонин-генсвязанный пептид, холецистокинин.

Антиноцицептивная система уменьшает восприятие боли, проведение болевых потенциалов, ослабляет реакции на боль. Болевые потенциалы активируют нейроны антиноцицептивной системы, что ведет по принципу отрицательной обратной связи к угнетению их передачи. Ноцицептивная и антиноцицептивная системы регулируют болевую чувствительность в процессе постоянного динамического взаимодействия. Болевое раздражение, не выходящее за пределы физиологического, не сопровождается явным ощущением боли.

Выделение нейромедиаторов боли угнетается при активации рецепторов эндогенных опиоидов, каннабиноидов, глицина, ГАМК, норадреналина, серотонина.

В функционировании эндоканнабиноидной¹ антиноцицептивной системы участвуют эндоканнабиноиды - липофильные нейромедиаторы, производные арахидоновой кислоты: анандамид (от слова на языке санскрит «ананда» - блаженство) и 2-арахидонилглицерол. Анандамид представляет собой этаноламид арахидоновой кислоты. Нейромедиаторы активируют каннабиноидные CB₁- и CB₂-рецепторы. Эти рецепторы при участии G_i белка ингибируют аденилатциклазу и подавляют синтез цАМФ. CB₁-рецепторы также облегчают выход K⁺ из нейронов и препятствуют входу Ca²⁺. Пресинаптические CB₁-рецепторы уменьшают выделение глутаминовой кислоты и ее эксайтотоксическое действие.

CB₁-рецепторы синтезируются в спинальных ганглиях и транспортируются по аксонам к болевым окончаниям и в задние рога спинного мозга. Они обнаружены также в продолговатом мозге, центральном сером веществе, таламусе, амигдале, коре больших полушарий. При активации CB₁-рецепторов уменьшаются боль, спастичность, понижается АД, наступает успокоение, забываются неприятные воспоминания, повышается аппетит, ослабляются тошнота и рвота. Каннабиноидные рецепторы CB₂ находятся на мембране иммунокомпетентных клеток. При их активации возникают противовоспалительный и иммунодепрессивный эффекты.

ГАМК-ергическая антиноцицептивная система функционирует в задних рогах спинного мозга, центральном сером веществе среднего мозга, ядрах шва, ретикулярной формации, таламусе, амигдале, коре больших полушарий. ГАМК подавляет боль при участии ионотропных ГАМК_A-рецепторов и метаботропных ГАМК_B-рецепторов.

Опиоидная антиноцицептивная система представлена нейронами центрального серого вещества среднего мозга, большого ядра шва, гигантоклеточного и парагигантоклеточного ядер продолговатого мозга. Аксоны этих нейронов образуют тормозящие пути к коре больших полушарий, лимбической системе, стриатуму, таламусу, гипоталамусу, ретикулярной формации, продолговатому и спинному мозгу. Наибольшее значение в реализации антиноцицептивного эффекта имеет торможение задних рогов спинного мозга.

Медиаторами опиоидной антиноцицептивной системы являются пептиды:

- ▶ лей-энкефалин (тирозин-глицин-глицин-фенилаланин-лейцин);
- ▶ мет-энкефалин (тирозин-глицин-глицин-фенилаланин-метионин);
- ▶ динарфин А (17 аминокислот, включая пентапептид лей-энкефалина);
- ▶ динарфин В (13 аминокислот, включая пентапептид лей-энкефалина);
- ▶ β-эндорфин (31 аминокислота, включая пентапептид мет-энкефалина). Эндогенные опиоидные пептиды образуются в результате протеолиза про-

опиомеланокортина, проэнкефалина А, проэнкефалина В (продинорфина)². Эти предшественники имеют общий N-концевой «опиоидный фрагмент»

¹ Каннабиноидами называют специфические химические соединения конопли (*Cannabis sativa*), продукты их превращения и синтетические аналоги. Всего в конопле обнаружено около 400 органических соединений, из них примерно 60 относятся к каннабиноидам. Психотропное действие оказывает Δ^9 -тетрагидрокнннабиол. Препараты, содержащие каннабиноиды, вызывают психическую зависимость и в России запрещены как наркотики.

² Проопиомеланокортин подвергается протеолизу с высвобождением АКТГ, меланоцитстимулирующего и липотропного гормонов. Мет-энкефалин образуется только из проэнкефалина А.

(тирозин-глицин-глицин-фенилаланин-лейцин/метионин) и С-концевой фрагмент различной длины. Они присутствуют в коре больших полушарий, стриатуме, лимбической системе, гипоталамусе, гипофизе, продолговатом, спинном мозге, периферических нервных сплетениях. Энкефалины образуются в отделах ЦНС, регулирующих восприятие боли (задних рогах спинного мозга, ядре тройничного нерва, центральном сером веществе), эмоциональных центрах (префронтальной коре, амигдале, гиппокампе), базальных ганглиях и вегетативных центрах (гипоталамусе, продолговатом мозге). Энкефалины выполняют медиаторную функцию в коротких путях вставочных нейронов, реже - в длинных проводящих путях.

Для лей-энкефалина и β -эндорфина характерны суточные колебания концентрации в ликворе. Концентрация мет-энкефалина постоянна и обеспечивает генетически заданный порог боли.

ОПИОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

Опиоидные пептиды и опиоидные анальгетики взаимодействуют с метабо-тропными опиоидными рецепторами трех типов - μ , κ и δ (табл. 27.1, 27.2).

► Опиоидные μ -рецепторы вызывают спинальную и супраспинальную аналгезию, седативный эффект, эйфорию, гипотермию, регулируют процессы обучения и памяти, аппетит, угнетают дыхательный центр, участвуют в сужении зрачков и повышении тонуса гладкой мускулатуры.

► Опиоидные κ -рецепторы вызывают спинальную аналгезию, психотомии-метический эффект, регулируют питьевую и пищевую мотивации, угнетают дыхание, повышают диурез и тонус гладких мышц.

► Опиоидные δ -рецепторы вызывают спинальную и супраспинальную аналгезию, гипотермию, регулируют познавательную деятельность, настроение, двигательную активность, угнетают дыхание, оказывают центральное гипотензивное действие.

Таблица 27.1. Лиганды опиоидных рецепторов

Рецепторы	Селективные лиганды		Эндогенные
	агонисты	антагонисты	
μ	DAMGO	СТОР	Энкефалины
	Морфин		β -Эндорфин
	Фентанил		
κ	Спирадоллин	Норбиналторфимин	Динорфин А
δ	Дельторфин	Налтриндол	Энкефалины
	DPDPE		

Примечание: DAMGO - тирозин-D-аланин-глицин-метилфенилаланин-оксиглицин; STOP - D-фенилаланин-цистеин-тирозин-D-триптофан-орнитин-треонин-фенилаланин-треонин-NH₂, аналог соматостатина; DPDPE - тирозин-D-фенилаланин-глицин-фенилаланин-D-фенилаланин.

Таблица 27.2. Эффекты активации опиоидных рецепторов

Эффекты активации
Аналгезия:
▶ супраспинальная
▶ спинальная
Эйфория и лекарственная зависимость
Психотомиметическое действие
Седативное действие
Гипотермия
Угнетение дыхательного центра
Сужение зрачков
Торможение моторики пищеварительного тракта (обстипация)
Мочегонное действие
Выделение гормонов:
▶ пролактина
▶ гормона роста

Опиоидные рецепторы обнаружены в нейронах желатинозной субстанции задних рогов спинного мозга (максимальная концентрация) и в структурах головного мозга, участвующих в передаче и восприятии болевых потенциалов. Воздействие опиоидных пептидов и опиоидных анальгетиков на опиоидные рецепторы пресинаптической мембраны уменьшает выделение медиаторов боли. Постсинаптические рецепторы вызывают гиперполяризацию нейронов и блокируют проведение потенциалов действия в ноцицептивной системе.

Опиоидоподобные (орфановые) рецепторы ORL1 взаимодействуют с эндогенным лигандом орфанином Q (ноцицептин, 17 аминокислот с модифицированным опиоидным N-концевым фрагментом - фенилаланин-глицин- глицин-фенилаланин). Они обладают меньшим аффинитетом к морфину, чем опиоидные рецепторы. При активации опиоидоподобных рецепторов ослабляется боль, уменьшается восприимчивость к стрессу. Опиоидоподобная система участвует в формировании памяти и обучения.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ОПИОИДНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ

Анальгетическое действие

Опиоидные анальгетики являются лигандами опиоидных рецепторов подобно эндогенным опиоидным пептидам. Они потенцируют тормозящее действие опиоидной антиноцицептивной системы на проведение болевых потенциалов преимущественно в центральной части неспецифического ноци-цептивного пути, ослабляют восприятие боли и ее ощущение.

Опиоидные анальгетики нарушают в пластинках 1 и 2 и желатинозной субстанции задних рогов спинного мозга выделение медиаторов боли из окончаний аксона первого чувствительного нейрона (его тело находится в спи-нальном ганглии) и вызывают гиперполяризацию нейронов задних рогов. Активируют антиноцицептивные пути, спускающиеся к задним рогам из среднего мозга. По ходу этих путей обнаружены эндогенные опиоиды и опи-оидные рецепторы. Кроме того, нисходящий тормозящий контроль деятельности спинного мозга реализуется при участии серотонина. Под влиянием опиоидных анальгетиков этот нейромедиатор выделяется из аксонов нейронов большого ядра шва.

При введении анальгетиков в малых дозах в эпидуральное пространство спинного мозга возникает лечебная аналгезия. Ее механизм - прямая блокада задних рогов спинного мозга (местные анестетики при эпидуральной анестезии нарушают проведение потенциалов действия в задних корешках до их входа в спинной мозг). Опиоидные анальгетики обладают низкой эффективностью при постампутационной боли, так как пересечение седалищного нерва ведет к гибели первичных афферентов в спинном мозге и деградации опио-идных рецепторов на принадлежащей первичным афферентам пресинаптической мембране.

Опиоидные анальгетики подавляют суммацию болевых потенциалов в та-ламусе. В малых дозах они легче устраняют подпороговую, ноющую боль, чем острую. Анальгетики уменьшают активацию болевыми потенциалами эмоциональных и вегетативных центров лимбической системы, стриатума, гипоталамуса и коры больших полушарий, ослабляют отрицательную эмоциональную и психическую оценку боли. Больные, принимающие опиоидные анальгетики, иногда сообщают, что боль осталась, но они воспринимают ее индифферентно, без тягостных переживаний и страха. Их внимание переключается на приятные ощущения и размышления.

Лекарственные средства, действующие на опиоидные рецепторы, можно разделить на три группы (табл. 27.3):

- анальгетики - полные агонисты (преимущественно μ -рецепторов);
- анальгетики с комбинированным действием - частичные (парциальные) агонисты или антагонисты μ -рецепторов со свойствами агонистов или антагонистов κ -рецепторов (средства этой группы слабее угнетают дыхательный центр и суживают зрачки, обладают меньшим наркогенным потенциалом);
- антагонисты опиоидных рецепторов.

Выраженное анальгетическое действие частичного агониста μ -рецепторов бупренорфина обусловлено высокой липофильностью и накоплением его молекул в мембране нейронов.

Трамадол деметилируется цитохромом P450 в активный метаболит, состоит из рацемической смеси стереоизомеров. D-изомер активирует μ -рецепторы (слабее морфина) и нарушает обратный нейрональный захват серотони-на. L-изомер подавляет обратный захват норадреналина и активирует α_2 -адренорецепторы. Оба изомера повышают в задних рогах спинного мозга выделение серотонина.

Таблица 27.3. Опиоидные анальгетики и их антагонисты

Лекарственное средство	Влияние на опиоидные рецепторы		Анальгетическая активность по отношению к
	μ	κ	
<i>Опиоидные анальгетики - полные агонисты</i>			

<i>Производные фенантрена</i>			
Морфин	+++	+	-
Кодеин	++	+	Меньше в 5-7 раз
<i>Производные пиперидина</i>			
Тримеперидин	++	Не оказывает влияния на рецептор	Меньше в 3-4 раза
Фентанил	+++	Не оказывает влияния на рецептор	Больше в 100-300 раз
Просидол*	++	Не оказывает влияния на рецептор	Меньше в 3-4 раза
<i>Производное циклогексанола</i>			
Трамадол	++	Не оказывает влияния на рецептор	Меньше в 3-5 раз
Тапентадол	++	Не оказывает влияния на рецептор	Меньше в 2,5 раза
<i>Анальгетики с комбинированным действием</i>			
<i>Производные фенантрена</i>			
Бупренорфин	Ч	-	Больше в 25-50 раз
Буторфанол	-	+++	Больше в 5 раз
Налбуфин	-	++	Такая же
<i>Антагонисты опиоидных анальгетиков</i>			
<i>Производные фенантрена</i>			
Налоксон	-	-	-
Налтрексон	-	-	-

Примечание: «+...+++» - полный агонист с разной выраженностью действия; Ч - частичный агонист; «-» - антагонист.

Аналог трамадола тапентадол активирует опиоидные μ -рецепторы (в 18 раз слабее морфина) и ингибирует нейрональный захват норадреналина.

Налоксон и налтрексон блокируют опиоидные рецепторы. Налоксон применяют как конкурентный антагонист при остром отравлении опиоидными анальгетиками, налтрексон - для лечения хронического алкоголизма и профилактики опиоидной зависимости.

Влияние на центральную нервную систему

Кора больших полушарий. Морфин вызывает седативный эффект, переходящий в чуткий, поверхностный, богатый сновидениями сон.

Агонисты μ -рецепторов улучшают настроение, придают ему эйфорический оттенок. Они активируют опиоидные рецепторы и повышают выделение дофамина из нейронов вентральной области покрышки среднего мозга и прилегающего ядра стриатума, усиливают активирующее влияние этих систем положительного подкрепления на лимбическую систему, префронтальную и височную кору. Ослабляют ГАМК-ергическое торможение дофаминергических нейронов. Угнетают голубое пятно среднего мозга, что ослабляет тревогу, страх и панику.

Агонисты κ -рецепторов, напротив, подавляют выделение дофамина и вызывают дисфорию (от греч. *dys* - отрицание, *phero* - переносу): беспокойство, депрессию, неприятные, странные мысли, дезориентацию, ночные кошмары, галлюцинации.

Морфин, тримеперидин (промедол*) и трамадол в токсических дозах ослабляют ГАМК-ергическое торможение в гиппокампе и повышают судорожную готовность. Для купирования судорог внутривенно вводят налоксон.

Гипоталамус и железы внутренней секреции. Морфин уменьшает выделение в гипоталамусе рилизинг-гормонов для гонадотропинов и АКТГ, поэтому вторично подавляет секрецию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), АКТГ, глюкокортикоидов и тестостерона. Повышает выделение пролактина, мало изменяет секрецию тиреотропного гормона и гормона роста. При длительном приеме влияние морфина на гипо-таламо-гипофизарную систему ослабевает (у женщин восстанавливается менструальный цикл). Агонисты κ -рецепторов тормозят секрецию вазопрессина (АДГ) и увеличивают диурез.

Морфин в больших дозах угнетает центр теплопродукции и вызывает гипотермию.

Средний мозг. Морфин как агонист опиоидных μ - и κ -рецепторов в ядрах глазодвигательного нерва вызывает миоз и легкий спазм аккомодации, уменьшает внутриглазное давление. Существуют видовые различия в действии морфина: у людей и у собак он вызывает седативный эффект и миоз, у обезьян - седативный эффект и мидриаз, у представителей семейств кошачьих, парнокопытных и непарнокопытных животных - возбуждение ЦНС и мидриаз.

Продолговатый мозг. В продолговатом мозге опиоидные анальгетики влияют на функции дыхательного, сосудодвигательного центров, центра блуждающего нерва, триггерной зоны рвотного центра.

При активации μ -рецепторов ослабляется реакция *дыхательного центра* на возбуждающие стимулы со стороны ретикулярной формации, уменьшается чувствительность к углекислому газу и кислотности среды, при этом сохраняется рефлекс с каротидных клубочков. Дыхание становится редким, но компенсаторно углубляется, затем появляется редкое (3-4 в минуту) и поверхностное дыхание, при тяжелой интоксикации возникает периодическое дыхание Чейна-Стокса с последующим параличом дыхательного центра. Угнетение

дыхания продолжается 4-5 ч. Произвольный контроль дыхания сохраняется (дыхание по команде).

Полные агонисты в эквивалентных дозах нарушают функцию дыхательного центра так же, как морфин. Фентанил не только значительно угнетает дыхательный центр, но и вызывает ригидность дыхательной мускулатуры - синдром «деревянной грудной клетки». Трамадол, тапентадол и анальгетики с комбинированным действием нарушают дыхание слабее морфина. Бупренорфин уменьшает вызываемое фентанилом угнетение дыхательного центра без ослабления анальгетического эффекта.

Угнетение дыхания особенно выражено во сне, у детей до 3 лет и пожилых людей, пациентов с бронхообструктивными синдромами, при сочетании опиоидных анальгетиков с наркозными средствами, бензодиазепинами, барбитуратами, этанолом.

Морфин тормозит функцию экспираторных нейронов, участвующих в кашлевом рефлексе (кашлевый центр). Его назначают как противокашлевое средство в случаях, когда кашель угрожает жизни -

усиливает кровотечение при травме или туберкулезе. Кодеин используют при кашле в комбинации с отхаркивающими средствами.

Морфин активирует дорсальное ядро *центра блуждающего нерва*. Этот эффект сопровождается брадикардией и бронхоспазмом. Кроме того, морфин повышает выделение гистамина из тучных клеток.

При приеме морфина возможны тошнота (у 40% больных) и рвота (у 15%) вследствие активации хеморецепторов триггерной зоны *рвотного центра*. Морфин повышает чувствительность рвотного центра к раздражениям со стороны вестибулярного анализатора, поэтому рвота чаще возникает у пациентов, получающих анальгетик амбулаторно, и реже - у больных, находящихся на стационарном лечении. К рвотному действию морфина наступает привыкание. Другие агонисты μ -рецепторов обладают таким же рвотным эффектом, как морфин.

Морфин в терапевтических дозах слабо изменяет функции *сосудодвигательного центра*, при отравлении его угнетает.

Спинальный мозг. Морфин усиливает спинальные сухожильные рефлексы, но подавляет супраспинальные (снотворные средства угнетают оба вида рефлексов).

Влияние на сердечно-сосудистую систему

При введении в положении лежа морфин и другие агонисты μ -рецепторов мало изменяют ЧСС и АД. При быстром переходе в вертикальное положение могут вызывать ортостатическую гипотензию вследствие расширения артерий и вен и ослабления барорефлекса. Расширение сосудов обусловлено выделением гистамина и увеличением концентрации углекислого газа в крови. При приступе стенокардии и инфаркте миокарда морфин, уменьшая преднагрузку и ЧСС, снижает потребность в кислороде и ишемию миокарда. Анальгетическое действие морфина обусловлено как компенсацией ацидоза в миокарде, так и активацией опиоидных рецепторов в ЦНС.

Тримеперидин при внутривенном введении вызывает тахикардию. Фента-нил мало влияет на гемодинамику. Трамадол увеличивает выделение норадреналина из периферических симпатических нервов, повышает ЧСС и АД. Та-пентадол незначительно снижает АД. Бупренорфин удлиняет интервал Q-T на ЭКГ и может вызывать аритмию. Буторфанол оказывает неблагоприятное действие при стенокардии: увеличивает ЧСС, давление крови в аорте и легочной артерии, конечно-диастолическое давление в левом желудочке, уменьшает АД.

Влияние на гладкую мускулатуру внутренних органов

Морфин вызывает бронхоспазм, спазм пилорического сфинктера желудка (эвакуация удлиняется с 3-4 до 12-20 ч), сфинктеров кишечника, желче- и мочевыводящих путей, подавляет пропульсивную перистальтику кишечника, не изменяет ритмическую перистальтику.

Морфин уменьшает секрецию хлористоводородной кислоты желудочного сока, желчи, сока поджелудочной железы. Нарушение перистальтики в сочетании с повышением вязкости содержимого кишечника сопровождается обстипацией (от лат. *obstipo* - набиваю, заполняю). Спазмогенное действие других опиоидных анальгетиков выражено слабее, в частности, тримеперидин в меньшей степени, чем морфин, повышает тонус мочевыводящих путей, бупренорфин вызывает более слабое сокращение гладких мышц желчных протоков и сфинктера Одди. Тапентадол не оказывает существенного влияния на тонус гладких мышц.

Механизм обстипации обусловлен активацией опиоидных рецепторов гладких мышц, торможением выделения ацетилхолина, простагландина E_2 и вазоактивного интестинального пептида Y из подслизистого нервного сплетения кишечника, стимуляцией выделения норадреналина.

Морфин значительно (в 10 раз) увеличивает давление в желчном пузыре; подавляет рефлексы на мочеиспускание и дефекацию; расслабляет матку, уменьшает частоту и амплитуду ее сокращений при родах, удлиняет роды, нарушает дыхание плода. Тримеперидин активирует сократительную деятельность матки, не препятствует раскрытию ее шейки; в меньшей степени, чем морфин, угнетает дыхание у плода.

В гастроэнтерологии применяют синтетический гексапептид, производное лей-энкефалина **даларгин***. Он активирует опиоидные δ -рецепторы и в меньшей степени - μ -рецепторы, улучшает регенерацию и кровоснабжение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, тормозит секрецию желудочного сока и сока поджелудочной железы, уменьшает активность панкреатических липазы, амилазы и трипсина, риск кровотечения из пищеварительного тракта. Является иммуностимулятором. Даларгин* вводят внутримышечно при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, вливают в вену капельного при остром панкреатите.

Фармакокинетика

Морфин хорошо всасывается из кишечника, подкожной клетчатки, скелетных мышц. При приеме внутрь его биодоступность составляет всего 25-30% вследствие пресистемной элиминации. Морфин участвует в энтерогепатической

циркуляции. В плазме одна треть его дозы связывается с кислым α_1 -гликопротеином. Морфин при обычных путях введения плохо проникает через ГЭБ (1% дозы), но при введении в эпидуральное пространство быстро поступает в ликвор.

Морфин в печени N-деметируется в норморфин (5% введенной дозы) и конъюгирует с глюкуроновой кислотой с образованием морфин-6-глюкуронида, морфин-3-глюкуронида и диглюкуронида. Эти метаболиты проникают через ГЭБ, хотя обладают низкой липофильностью. Морфин-6-глюкуронид при подкожном введении по анальгетической активности не уступает морфину, при эпидуральной анальгезии действует в 100 раз сильнее. Длительность эффекта морфина определяется действием морфин-6-глюкуронида, так как период полуэлиминации этого конъюгата значительно больше, чем у морфина.

Кодеин деметируется в морфин под влиянием изофермента 2D6 цитохрома P450 (10% дозы).

Биодоступность тримеперидина - 40-60%, при приеме внутрь он в 2 раза менее эффективен, чем при парентеральном введении, легче, чем морфин, преодолевает ГЭБ. Около 60% дозы тримеперидина связывается с белками плазмы. N-деметилованный метаболит может вызывать галлюцинации, тремор и судороги.

Фентанил при внутривенном и внутримышечном введении действует коротко, так как перераспределяется в жировые депо и подвергается N-деалкилированию в печени при участии изоферментов 2D6 и 3A4 цитохрома P450. Фентанил отличается высокой липофильностью, благодаря этому его применяют в форме ТТС.

Трамадол при приеме внутрь имеет биодоступность 68%. В печени образует O-деметилованный метаболит, в 2-4 раза более активный, чем трамадол. Тапен-тадол конъюгирует с глюкуроновой кислотой.

Просидол* всасывается со слизистой оболочки полости рта с биодоступностью 42%, при трансбуккальном приеме имеет период полуэлиминации 2,8 ч.

Бупренорфин хорошо всасывается в кровь при приеме под язык, внутримышечном введении и из ТТС, 96% его дозы связывается с белками плазмы. Подвергается N-деалкилированию изоферментом 3A4 и глюкуронированию, но основная часть дозы выводится в неизменном виде.

Буторфанол значительно связывается с белками плазмы (80% дозы), выводится в виде метаболитов (70-80%) и в неизменном виде (5%).

Опиоидные анальгетики и их метаболиты выводятся с мочой и желчью, кумулируют при заболеваниях печени и почек, проникают через плаценту и в грудное молоко. Период полуэлиминации и продолжительность действия большинства опиоидных анальгетиков составляют 3-6 ч, эффект фентанила сохраняется 30-40 мин, бупренорфина - 6-8 ч.

ПРИМЕНЕНИЕ ОПИОИДНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ

Опиоидные анальгетики назначают внутрь, для рассасывания в полости рта, вводят подкожно, внутримышечно, внутривенно, в эпидуральное пространство; применяют в форме ТТС. При переходе

на парентеральное введение дозу анальгетиков следует уменьшать, так как для приема внутрь их дозу повышают из-за низкой биодоступности. Опиоидные анальгетики вводят без

определенного режима («по требованию»), больным не сообщают, какое средство они получают, так как в возникновении зависимости большое значение имеет психологическая готовность. Перед назначением опиоидов больных тестируют для выявления предрасположенности к наркомании.

Новыми методами введения опиоидных анальгетиков являются постоянная внутривенная инфузия с помощью автоматического инфузомата и контролируемая пациентом аналгезия. Инфузомат программируют на определенную скорость введения анальгетика. Контролируемая аналгезия позволяет больному самостоятельно вводить анальгетик подкожно, внутривенно, эпидурально, руководствуясь субъективным восприятием болевых ощущений. Устройство для контролируемой пациентом аналгезии представляет собой автоматический инъектор с микропроцессорным устройством. Кнопка управления находится в руках больного.

Введение анальгетиков в эпидуральное пространство обеспечивает глубокую аналгезию без выраженного двигательного и симпатического блока и с минимальными побочными эффектами (уменьшается риск угнетения дыхания, тошноты и рвоты). Эпидурально вводят морфин, тримеперидин и фентанил в дозах, составляющих примерно 1/5 дозы, рекомендованной для внутривенного введения. Менее липофильный морфин при эпидуральном введении действует эффективнее и длительнее липофильного фентанила, так как меньше депонируется в липидах проводящих путей спинного мозга и медленно удаляется в системный кровоток. Фентанил воздействует на 2-3 сегмента спинного мозга выше и ниже зоны введения, действие морфина распространяется на все сегменты спинного мозга. Опиоидные анальгетики комбинируют с местными анестетиками (бупивакаином).

Опиоидные анальгетики назначают при острой интенсивной боли. Они эффективны при травме, ожоге, отморожении, инфаркте миокарда, отеке легких, перитоните (после постановки диагноза и решения вопроса о хирургическом лечении), почечной колике (средство выбора - тримеперидин), желчной колике (средство выбора - бупренорфин). При спазме гладкой мускулатуры опиоидные анальгетики комбинируют с м-холиноблокаторами и миотропными спазмолитиками. Опиоидные анальгетики применяют для премедикации при предоперационной подготовке больных, испытывающих сильную боль, а также при боли в послеоперационном периоде. Тримеперидин используют для обезболивания родов.

Сильнодействующий опиоидный анальгетик фентанил применяют для ней-ролептаналгезии и атаралгезии. Для нейролептаналгезии фентанил вводят вместе с седативным антипсихотическим средством (нейролептиком) дропериДО-лом в соотношении доз 1:50. Фентанил практически полностью устраняет боль. ДропериДОл уменьшает тревогу, страх, создает психический покой, оказывает противорвотное, протившоковое действие, расслабляет скелетные мышцы. Нейролептаналгезию используют для потенцированного наркоза, проведения малотравматичных операций, при инфаркте миокарда. Атаралгезию проводят комбинацией фентанила и сильных анксиолитиков бензодиазепинового ряда (диазепама, феназепама*). Применение этих методов аналгезии ограничено опасностью выраженного угнетения дыхательного центра фентанилом.

Длительное время считалось, что единственным показанием к длительному назначению опиоидов служат неизлечимые злокачественные опухоли в терминальной стадии. В настоящее время ВОЗ включила опиоидные анальгетики в трехступенчатую схему выбора терапии при интенсивной хронической боли различной этиологии, когда физиотерапия, массаж и прием других обезболивающих средств не могут обеспечить достаточный контроль над болью и не позволяют поддерживать приемлемое качество жизни пациента. При хронической боли предпочитают трамаДОл, тапентаДОл, бупренорфин, буторфаноЛ, налбуфин, так как эти средства реже вызывают зависимость. Рационально также применение просидола* в буккальных таблетках, фентанила в форме ТТС, морфина в таблетках с контролируемым высвобождением активного вещества в течение 12 ч.

Опиоидные анальгетики часто комбинируют с неопиоидным анальгетиком парацетамолом, НПВС, антидепрессантами и противосудорожными средствами. Рациональные комбинации увеличивают соотношение польза/ риск не только благодаря двойному фармакологическому действию, но и в результате ослабления побочных эффектов, так как комбинированная терапия позволяет снизить дозы отдельных препаратов. Комбинация трамаДОла и парацетамола получила название залдиар*.

Анальгетическое действие комбинации в 1,5-4 раза сильнее, чем действие каждого компонента. Эффект парацетамола наступает быстро, через 30 мин после приема внутрь, и достигает пика через 1-1,5 ч, но сохраняется непродолжительно. Максимальная активность трамадола развивается через 2-3 ч, действие сохраняется около 6 ч.

Опиоидные анальгетики противопоказаны детям до 1 года (морфин - до 3 лет), при сильном истощении, дыхательной недостаточности, легочном сердце, черепно-мозговой травме. Анальгетики расширяют мозговые сосуды вследствие гиперкапнии, вызванной угнетением дыхательного центра. Это создает у нейрохирургических больных опасность повышения внутричерепного давления.

Морфин повышает выделение гистамина, поэтому противопоказан больным бронхиальной астмой, с осторожностью его применяют при артериальной гипотензии. Фентанил нельзя назначать при кесаревом сечении (до экстракции плода) и других акушерских манипуляциях, выраженной гипертензии в малом круге кровообращения, пневмонии, ателектазе, инфаркте легкого, бронхиальной астме, паркинсонизме (усиливает ригидность мышц). Бупрофен не назначают пациентам с ИБС и сердечной недостаточностью.

ОТРАВЛЕНИЕ ОПИОИДНЫМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ Острое отравление морфином

При внутривенном введении средняя терапевтическая доза морфина составляет 10 мг, средняя токсическая доза - 30 мг, средняя летальная доза - 120 мг. Подкожное введение морфина при шоке может не сопровождаться анальгезией, так как из-за низкого АД нарушается его всасывание из подкожной клетчатки. Неопытный врач повторяет инъекции морфина, что вызывает

интоксикацию после проведения мероприятий, направленных на ликвидацию артериальной гипотензии.

Симптомы отравления морфином: эйфория, утрата болевых реакций, гипотермия, увеличение внутричерепного давления, отек мозга, ступор, переходящий в кому. Спинальные сухожильные рефлексы сохранены (в отличие от отравления снотворными средствами). Возникают аритмия, отек легких, артериальная гипотензия, миоз (при сильной гипоксии зрачки расширяются), рвота, задержка мочеиспускания и дефекации, гипогликемия, потливость. Дыхание поверхностное, редкое (2-4 в минуту), затем периодическое Чейна-Стокса. Нарушение дыхания усугубляет бронхоспазм. При тяжелом отравлении развиваются клонико-тонические судороги. Смерть наступает от паралича дыхательного центра. Для постановки диагноза необходимо наличие трех симптомов: комы, сужения зрачков и угнетения дыхания.

Неотложные меры помощи при остром отравлении морфином направлены на ликвидацию дыхательных расстройств. Проводят ИВЛ под положительным давлением, удаляют бронхиальное отделяемое. Вводят конкурентный антагонист опиоидов - **налоксон**. Он эффективен при интоксикации любыми опиоидными анальгетиками (при отравлении бупренорфином необходимы большие дозы). При введении налоксона дыхание становится более частым, чем до интоксикации.

Налоксон при приеме внутрь полностью подвергается пресистемной элиминации (конъюгирует с глюкуроновой кислотой). Длительность его действия при внутримышечном и внутривенном введении болюса составляет 1-4 ч, поэтому рациональна длительная внутривенная инфузия.

В дозах 12-24 мг налоксон не влияет на функции ЦНС и внутренних органов. В дозах, превышающих 24 мг, вызывает легкую сонливость, ухудшает память, повышает систолическое АД, стимулирует секрецию пролактина, глю-кортикоидов и катехоламинов (создает опасность аритмии).

После восстановления дыхания из желудочно-кишечного тракта удаляют невсосавшийся яд. Морфин вызывает спазм пилорического сфинктера, поэтому промывание желудка целесообразно даже в относительно поздние сроки после отравления. Для промывания используют активированный уголь или калия перманганат в 0,05% растворе. Оба антидота применяют повторно и независимо от пути введения морфина, который как алкалоид (органическое основание) находится в плазме в виде нейтральных молекул, способных по градиенту концентрации проникать в желудок простой диффузией. Промывание желудка требует особой осторожности из-за опасности судорог, разрыва пищевода, аспирации рвотных масс.

Хроническое отравление опиоидными анальгетиками

Большинство опиоидных анальгетиков включены Международной конвенцией о наркотиках в разряд наркотических средств, находящихся под строгим контролем. На них распространяются особые правила назначения, выписывания в рецептах, учета, хранения, транспортировки и отчетности. Для профилактики наркомании большое значение имеют обучение врачей, отбор

пациентов, тщательный контроль над приемом анальгетиков, рациональное управление их дозой, своевременное назначение других обезболивающих средств, эффективное лечение основного заболевания, вызвавшего боль.

Зависимость в равной степени вызывают опиоидные анальгетики с коротким и длительным периодом полуэлиминации. Ее риск не зависит от их лекарственной формы. Зависимость может развиваться у больных, получающих опиоидные анальгетики в инъекциях, внутрь, в форме ТТС.

Наиболее опасны героин и синтетическое средство α -метилфентанил (его наркогенный потенциал в 600 раз выше, чем у морфина). Героин представляет собой диа-цетилморфин. Он подвергается деацетилированию в двух последовательных реакциях. В крови образуется 6-моноацетилморфин при участии холинэстеразы плазмы и эритроцитов. Вторую реакцию деацетилирования, в которой образуется морфин, катализирует только холинэстераза эритроцитов. Период полуэлиминации героина составляет 3 мин.

Наркомания, вызванная опиоидными анальгетиками, характеризуется психической, физической зависимостью и привыканием. Эйфория обусловлена активирующим влиянием анальгетиков на μ -рецепторы и выделением дофамина в вентральной области покрышки и прилежащем ядре стриатума, угнетением голубого пятна среднего мозга. Для морфинной эйфории характерны исчезновение неприятных переживаний, переключение на приятные размышления и ощущения. Желание испытать эйфорию и возникающая после отмены опиоидных анальгетиков депрессия приводят к психической зависимости. Физическую зависимость связывают с глубоким вмешательством опиоидных анальгетиков в метаболизм медиаторов головного мозга.

Абстинентный синдром развивается через 5-7 сут после прекращения приема опиоидных анальгетиков, быстрее - при введении их антагонистов. Его проявления соответствуют синдрому отдачи и включают:

- ▶ страстное желание принять наркотическое средство;
- ▶ усталость, раздражительность, инсомнию, тревогу, дисфорию, тремор, судороги;
- ▶ спонтанную боль, атаксию, частое дыхание, повышение температуры тела;
- ▶ тахикардию, артериальную гипертензию;
- ▶ зевоту, тошноту, рвоту, диарею;
- ▶ расширение зрачков;
- ▶ потливость, пилоэрекцию («гусиную кожу»).

Абстинентный синдром лишь в редких случаях заканчивается смертью. Спустя 6 мес после прекращения приема опиоидных анальгетиков сохраняются тревога, инсомния, дыхательные расстройства.

Привыкание (толерантность) позволяет переносить 250-500 мг морфина без симптомов острого отравления. Привыкание наступает к эйфории, анальгетическому, седативному действию, угнетению дыхания, не развивается к сужению зрачков и обстипации.

Трамадол, тапентадол, бупренорфин, буторфанол и налбуфин вызывают лекарственную зависимость реже, чем морфин, но о такой опасности не стоит забывать.

Привыкание к опиоидным анальгетикам обусловлено нарушением обмена опиоидных пептидов, десенситизацией опиоидных рецепторов, повышением активности аденилатциклазы и NMDA-рецепторов. При повторных приемах анальгетиков образуются антитела к опиоидным пептидам, уменьшается их продукция по принципу отрицательной обратной связи, активируются NMDA-рецепторы, вызывающие гипералгезию. Опиоидные рецепторы подвергаются фосфорилированию

при участии протеинкиназы C. Фосфорилированные μ - и δ -рецепторы связываются с белком цитозоля β -аррестином, затем этот комплекс присоединяет белок динамин и перемещается в углубления клеточной мембраны, покрытые белком клатрином. Клатриновые ямки отшнуровываются от мембраны и превращаются в эндосомы. Такие интернализованные опиоидные рецепторы могут восстанавливать активность и возвращаться на мембрану, но чаще подвергаются протеолизу в лизосомах. Укороченные μ -рецепторы сохраняют способность к взаимодействию с G_i -белком.

Глава 28 НЕОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ. ЦЕНТРАЛЬНЫЕ МИОРЕЛАКСАНТЫ

Неопиоидные анальгетики подавляют боль, но не угнетают дыхания и не вызывают наркомании.

Производное α -аминофенола **парацетамол** ингибирует ЦОГ в ЦНС и оказывает анальгетический и жаропонижающий эффекты. Лишен противовоспалительных свойств, так как в нейтрофилах и макрофагах очага воспаления образуется большое количество продуктов перекисного окисления. Они ослабляют влияние парацетамола на активность ЦОГ и синтез простагландинов в воспаленной ткани. При выраженной боли парацетамол комбинируют с опиоидным анальгетиком трамадолом (препарат залдиар').

Парацетамол принимают внутрь и вводят внутривенно медленно при болевых синдромах и лихорадке. При острых респираторных вирусных инфекциях он проявляет свойства иммуностимулятора: повышает продукцию С-реактивного белка, активирует Т-лимфоциты.

Парацетамол хорошо всасывается из кишечника. Связь с белками плазмы - 15%. В печени образует конъюгаты с глюкуроновой (60% дозы) и серной (35%) кислотами. Только 5% дозы окисляется изоферментами цитохрома P450 1A2, 2E1 и 3A4 с образованием свободных радикалов (основной радикал - N-ацетил- α -бензосемихинонимин) и электрофильных метаболитов. Эти продукты обезвреживаются конъюгацией с восстановленным глутатионом. При поступлении в организм парацетамола в токсической дозе (10-15 г) функция систем конъюгации оказывается недостаточной, поэтому значительная часть молекул преобразуется в токсические вещества.

Свободные радикалы и электрофильные метаболиты парацетамола инициируют перекисное окисление липидов и ковалентно связываются с биомакромолекулами гепатоцитов. В печени нарушается биоэнергетика, активируются ферменты апоптоза, образуются провоспалительные цитокины - интерлейкин-1, ФНО α , хемоаттрактант-1. Развивается центрлобулярный некроз печени. Клинически он протекает в виде печеночной недостаточности (ацидоз, энцефалопатия, отек мозга, кровотечение). В тяжелых случаях присоединяются почечная недостаточность и сепсис. При отравлении парацетамолом внутривенно вливают химический антагонист ацетилцистеин и принимают внутрь стимулятор конъюгации метионин. Может понадобиться трансплантация печени. У детей младше 12 лет парацетамол реже повреждает печень. В этом возрасте система цитохрома P450 функционирует не в полной мере и преобладает конъюгация парацетамола с серной кислотой. Парацетамол противопоказан

при тяжелых заболеваниях печени и почек, беременности, грудном вскармливании, детям младше 6 лет.

Дексмететомидин - производное имидазола, D-энантиомер мететомидина, применяемого в качестве анальгетика и седативного средства в ветеринарии. Дексмететомидин селективно активирует тормозящие пресинаптические α_2 -адренорецепторы ($\alpha_2:\alpha_1=1600:1$), преимущественно α_{2A} -адренорецепторы голубого пятна среднего мозга. Такое воздействие нарушает адренергическую передачу по восходящим афферентным волокнам в вентролатеральное преоптическое ядро таламуса и усиливает исходящее из этого ядра ГАМК-ергическое торможение коры больших полушарий. После введения дексмететомидина пациенты быстро засыпают, но у них неполностью утрачиваются реакции на внешние раздражения, например, возможен контакт с врачом для интраоперационной оценки неврологического статуса. Анальгетический эффект обусловлен повышением переносимости боли.

Под влиянием дексмететомидина уменьшаются выделение глутаминовой кислоты и ее эксайтотоксическое действие, возрастает продукция нейротрофических и антиапоптотических факторов. Дексмететомидин незначительно уменьшает мозговой кровоток, потребность головного мозга в кислороде, внутричерепное давление, ослабляет последствия церебральной ишемии.

Дексмететомидин не угнетает дыхания, при медленной инфузии умеренно (на 10-15%) снижает АД, при быстром болюсном введении активирует пост-синаптические α_{2B} -адренорецепторы артерий и может повышать АД. Вызывает умеренную брадикардию, оказывает кардиопротективное действие.

Связь дексмететомидина с белками плазмы - 94%. В печени он окисляется цитохромом P450, метилируется и конъюгирует с глюкуроновой кислотой. Основные метаболиты - 2 изомерных N-глюкуронида. Они выводятся с мочой. Период полужизни составляет 2 ч.

Дексмететомидин вводят внутривенно капельно для длительной, в течение 24 ч, седации/аналгезии в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Противопоказан при атриовентрикулярной блокаде II-III степеней, артериальной гипотензии, нарушении мозгового кровообращения, людям моложе 18 лет.

Анальгетическое действие оказывают центральные миорелаксанты. **Тол-перизон** по химическому строению близок местному анестетику лидокаину. Блокирует н-холинорецепторы, натриевые и потенциалзависимые кальциевые каналы нейронов, тормозит выделение медиаторов боли. Уменьшает возбудимость нейронов спинного мозга и ретикулярной формации заднего мозга. Препятствует проведению болевых потенциалов по афферентным проводящим путям. Ослабляет боль, снижает повышенный тонус скелетных мышц, устраняет их ригидность, облегчает произвольные движения. Расширяет сосуды, так как обладает миотропными спазмолитическими свойствами и слабо блокирует α -адренорецепторы.

Толперизон принимают внутрь при детском церебральном параличе, контрактурах конечностей, спастичности у пациентов с рассеянным склерозом, симптоматическим паркинсонизмом, энцефаломиелитом, после перенесенного мозгового инсульта. Назначают также при облитерирующих заболеваниях

сосудов. При болезненном мышечном спазме вводят внутримышечно и внутривенно в комбинации с лидокаином. Среди побочных эффектов - головная боль, мышечная слабость, диспепсия, снижение АД.

Производное ГАМК **баклофен** активирует ГАМК_B-рецепторы, что препятствует выделению глутаминовой кислоты в синапсах ЦНС. Тормозит двигательные рефлексы спинного мозга, уменьшает тонус скелетных мышц, устраняет клонические судороги, ослабляет боль. При спастичности скелетных мышц баклофен принимают внутрь или в дозах, уменьшенных в 100 раз, вводят в субарахноидальное пространство. Побочное действие: сонливость, спутанность сознания, дезориентация, депрессия, головокружение, парестезия, судороги, мышечная слабость, нарушение зрения, угнетение дыхания, снижение АД, задержка мочеиспускания или недержание мочи, диспепсические расстройства, отеки, эректильная дисфункция. При внезапном прекращении приема баклофена может развиваться синдром отдачи с усилением спастичности скелетных мышц, судорогами и повышением температуры тела вплоть до развития злокачественного нейролептического синдрома. Противопоказан при эпилепсии, болезни Паркинсона, психозах, хронической почечной недостаточности, беременности, грудном вскармливании, детям младше 12 лет.

Тизанидин является агонистом тормозящих пресинаптических α_2 -адренорецепторов. Уменьшает выделение глутаминовой кислоты и активацию NMDA-рецепторов. Нарушает передачу болевых потенциалов из спинного мозга, расслабляет скелетные мышцы. Биодоступность - 34% из-за пресистемной элиминации. Связь с белками плазмы - 30%. Окисляется изоферментом 1A2 цитохрома P450 с образованием неактивных метаболитов, выводится с мочой. Период полужизни составляет 2-4 ч.

Тизанидин принимают внутрь при болезненном мышечном спазме, вызванном заболеваниями позвоночника, хирургическими операциями на позвоночнике и суставах, неврологическими заболеваниями. Побочное действие: головная боль, головокружение, сонливость или инсомния,

брадикардия, снижение АД, тошнота, диарея, гепатит. Противопоказан при тяжелых заболеваниях печени, беременности, грудном вскармливании, людям моложе 18 лет.

Анальгетическое действие оказывают динитрогена оксид (см. главу 20), ке-тамин (см. главу 21), противоэпилептические средства (см. главу 24), антидепрессанты (см. главу 32), кальцитонин (см. главу 61).

Глава 29 ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА. АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Психотропные средства (от греч. *psyche* - душа, дух, сознание; *tropos* - направление) регулируют психические функции: эмоции, мышление, память, мотивацию поведения и психомоторную активность. Лекарственные средства этой группы применяют для лечения психозов, тревожных расстройств, депрессии, коррекции отставания в психическом развитии, а также их принимают психически здоровые люди для уменьшения тревоги, эмоционального напряжения и утомления.

До появления психотропных средств при психических расстройствах применяли экстракты красавки, белены, индийской конопли, опиаты, кофеин, ско-поламин, бромиды, вводили внутривенно кальция хлорид. В конце 1940-х годов стали использовать соли лития и антигистаминные средства. На фоне такой антипсихотической фармакотерапии значительно нагляднее были результаты малярийной, инсулинокоматозной, электросудорожной терапии и психохирургии.

Одним из первых идеи психофармакологии высказал в 1920-х годах великий русский физиолог и фармаколог Иван Петрович Павлов, но только спустя 30 лет во Франции было создано первое психотропное средство - хлорпрома-зин. Благодаря успехам психофармакотерапии изменилась атмосфера психиатрических больниц, содержание пациентов психиатрических стационаров стало приближаться к общемедицинским нормам. Психические больные, в том числе страдающие тяжелыми и хроническими формами заболеваний, смогли получать помощь во внебольничных условиях.

Фармакотерапия успешно сочетается с социореабилитационными и психотерапевтическими методами воздействия. Многие больные после активной лекарственной терапии возвращаются к трудовой деятельности.

Психотропные средства изменили клиническую картину и течение психических заболеваний (лекарственный патоморфоз). Большинство нозологических форм протекает в редуцированном виде: с благоприятным исходом, преобладанием атипичных, маскированных и скрытых вариантов. Например, диагноз «шизофрения» перестал обозначать неизбежный исход в слабоумие, больные получили возможность продолжать социально активную жизнь.

Психотропные средства действуют на кору больших полушарий, лимбическую систему (гиппокамп, амигдалу), стриатум, таламус, гипоталамус, средний мозг.

По основному действию различают несколько классов психотропных средств.

► Антипсихотические средства (от греч. *anti* - против, *psyche* - душа, дух) оказывают антипсихотическое действие: уменьшают интенсивность бреда и галлюцинаций, остроту эмоциональных переживаний, агрессивность и импульсивность поведенческих реакций, купируют психомоторное возбуждение. Влияние отдельных антипсихотических средств на психические функции различается. Средства с седативным эффектом - нейролептики (от греч. *neuron* - нерв, *leptikos* - способный воспринимать) - могут вызывать нейролептический синдром. Он проявляется вялостью, апатией, сонливостью, ослаблением личностной инициативы, параличом воли, потерей интереса к окружающему, заторможенностью мышления без утраты сознания и способности к движению. Антипсихотические средства с активирующим действием повышают активность больных и восстанавливают мотивации. Антипсихотические средства применяют для лечения острых и хронических психозов (шизофрении, органического, интоксикационного, детского, старческого психоза), психопатий, мании, купирования психомоторного возбуждения, абстинентного синдрома.

Антипсихотические средства также нашли применение в терапии внутренних болезней и анестезиологии.

► Анксиолитики (от лат. *anxius* - тревожный, полный боязни, охваченный страхом; от греч. *lysis* - растворение) оказывают противотревожное (анксиолитическое) действие: уменьшают страх, тревогу, агрессию, эмоциональную насыщенность переживаний. Их дополнительные эффекты - седативный или активирующий. Анксиолитики применяют для лечения тревожных расстройств, соматических заболеваний с эмоциональными нарушениями, купирования судорог, проведения потенцированного наркоза.

► Антидепрессанты (от греч. *anti* - приставка, обозначающая противодействие; от лат. *depressio* - подавление) оказывают тимоаналептическое действие (от греч. *thymos* - душа, настроение; *ana* - приставка, обозначающая движение вверх; *leptikos* - способный воспринимать) улучшают настроение, возвращают интерес к жизни и оптимизм при депрессии.

► Психостимуляторы (от греч. *psyche* - душа, дух; от лат. *stimulo* - возбуждать, побуждать) повышают умственную и физическую работоспособность, мобилизуют энергетические и функциональные ресурсы организма при апатии, вялости, заторможенности, уменьшают утомление у здоровых людей.

► Нормотимические средства (соли лития) оказывают антиманиакальное (от греч. *anti* - приставка, обозначающая противодействие; *mania* - безумие, страсть) и нормотимическое действие (нормализуют настроение при депрессии и мании) у больных биполярным аффективным расстройством.

► Ноотропные средства (от греч. *noos* - душа, мысль; *tropos* - направление) повышают интеллект, улучшают память, внимание при черепно-мозговой травме, атеросклерозе мозговых сосудов, нейроинфекциях, эпилепсии, алкоголизме, астении, хроническом утомлении, стрессе.

► Галлюциногены (от лат. *hallucinatio* - бред, *genos* - происхождение)¹ вызывают иллюзии, зрительные и слуховые галлюцинации, психическую зависимость без влияния на память и ориентацию. Свойствами галлюциногенов обладают диэтиламид лизергиновой кислоты (ДЛК; LSD), атропин, фенциклидин, мескалин (алкалоид североамериканского кактуса лофофора), псилоцибин и псилоцин (алкалоиды мексиканских грибов родов *Psilocibe* и *Stropharia*), продукты индийской конопли, содержащие каннабиноиды (марихуана, гашиш, анаша). Некоторые психотропные средства можно отнести к разным фармакологическим группам. Созданы антипсихотические средства (сульпирид) со свойствами антидепрессантов, ноотропные средства с противотревожным действием (этилметилгидроксипиридина сукцинат, аминоксипиридина сукцинат, аминоксипиридина сукцинат). Анксиолитики диазепам, лоразепам и феназепам* по выраженности седативного эффекта приближаются к слабым антипсихотическим средствам.

Клинический опыт свидетельствует также, что представители разных фармакологических групп могут быть эффективны при одном и том же психопатологическом синдроме: при мании применяют лития карбонат и карбамазепин, при тревожном синдроме - анксиолитики и антидепрессанты группы СИОЗС.

АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Первое антипсихотическое средство (нейролептик), производное фенотиази-на - хлорпромазин - в 1950 г. синтезировал химик Поль Шарпантье по заданию известного французского хирурга Анри Мари Лабори (1914-1995). Лабори был увлечен идеей создания средств для аналгезии, способных стабилизировать вегетативные функции и оказывать антигистаминное действие. Вскоре было установлено, что в эксперименте хлорпромазин угнетает условные рефлексы (реакции избегания, исследовательское поведение), нарушает пищевое поведение, понижает температуру тела, двигательную активность, способствует наступлению сна, потенцирует эффекты наркотических средств, но не вызывает потери сознания и не угнетает безусловные рефлексы. В большой дозе хлорпромазин вызывает кататонию - состояние восковой ригидности с полной обездвиженностью, когда животное длительное время сохраняет приданную ему позу, даже неудобную, вычурную. В 1952 г. французский психиатр Жан Делей (1907-1987) в парижском госпитале Валь-де-Грас успешно применил хлорпромазин для лечения юноши, страдавшего шизофренией с приступами мании. Шоковая терапия вызвала у этого больного лишь кратковременное улучшение психики. После приема в течение 20 дней 855 мг хлорпромазина пациент был выписан в состоянии стойкой ремиссии. В том же году Делей

совместно с Пьером Деникером (1917-1998) начали широко применять хлорпромазин для лечения психических больных в лечебнице Святой Анны в Париже.

В нашей стране хлорпромазин в 1950-е годы синтезировал и изучил Михаил Давидович Машковский. Отечественный хлорпромазин получил название аминазин*. В 1962 г. Григорий Яковлевич Авруцкий организовал отдел психофармакологии в Московском институте психиатрии.

¹ Другие названия галлюциногенов - психотомиметики (от греч. *psyche* - душа, дух, *mimeticos* - способный к подражанию) или психодислептики (от греч. *psyche* - душа, дух, *dys* - приставка, обозначающая расстройство, нарушение; *lepticos* - способный воспринимать).

Таблица 29.1. Антипсихотические средства

Антипсихотическое средство	Рецепторы-мишени		Антипсихотическое действие		Седативное действие	Экстрапирамидные расстройства	Пути введения
Антипсихотические средства с седативным эффектом (нейролептики)							
Производные фенотиазина с аминоалкильным радикалом							
Хлорпромазин	D ₂ , α-адренорецепторы, 5-HT _{2A} , м-холинорецеп-торы,Н		++		++++	++	Внутрь, внутримышечно, внутривенно
Левомепромазин	D ₂ , α-адренорецепторы, 5-HT _{2A} , м-холинорецеп-торы, Н		++		++++	++	Внутрь, внутримышечно, внутривенно
Алимемазин	D ₂ , α-адренорецепторы, 5-HT _{2A} , м-холинорецеп-торы, Н		+		++	+	Внутрь, внутримышечно
Производные фенотиазина с пиперидиновым радикалом							
Перициазин	D ₂ , α-адренорецепторы, 5-HT _{2A/α5} , м-холинорецеп-торы		++		++	+	Внутрь
Тиоридазин	D ₂ , α-адренорецепторы, 5-HT _{2A/α5} , м-холинорецеп-торы,Н		++		++	+	Внутрь
Производные тioxантена							
Хлорпротиксен	D ₁ , D ₂ , α-адренорецепторы, м-холинорецепторы		++		+++	+	Внутрь
Зуклопентиксол	D ₁ , D ₂ , α-адренорецепто-ры, 5-HT _{2A}	++	+++	+	Внутрь, внутримышечно		Психозы, маниакальная ф

Флупентиксол	D ₁ , D ₂ , α-адренорецепто-ры, 5-HT _{2A}	+++	++	+	Внутрь, внутримышечно	Психозы, астенодепрессив
<i>Производные бутирофенона</i>						
Дроперидол	D ₂ , α-адренорецепторы, 5-HT _{2A}	++	+++	+	Внутримышечно, внутривенно	Психомоторное возбужде потенцированный наркоз, легких, гипертонический
<i>Антипсихотические средства с выраженным антипсихотическим эффектом</i>						
<i>Производные фенотиазина с пиперазиновым радикалом</i>						
Перфеназин	D ₂ , α-адренорецепторы, 5-HT _{2A}	+++	+	+++	Внутрь	Психозы, рвота
Трифлуоперазин	D ₂ , α-адренорецепторы, 5-HT _{2A}	+++	++	+++	Внутрь, внутримышечно	Психозы, рвота
Флуфеназин	D ₁ , D ₂ , α-адренорецепторы, 5-HT _{2A} , 5-HT _{2C}	+++	+	+++	Внутримышечно	Психозы
<i>Производные бутирофенона</i>						
Галоперидол	D ₂ , D ₄ , 5-HT _{2A}	+++	+	+++	Внутрь, внутримышечно, внутривенно	Психозы, тик, нарушения
<i>Производные замещенного бензамида</i>						
Сультририд*	D ₂ , D ₃	++		+	Внутрь, внутримышечно	Психозы, депрессия, голо синдром, язвенная болезн

Окончание табл. 29.1

Антипсихотическое средство	Рецепторы-мишени	Антипсихотическое действие	Седативное действие	Экстрапирамидные расстройства	Пути введения
Тиаприд*	D ₂	+	+		Внутрь, внутримышечно, внутривенно
<i>Атипичные антипсихотические средства¹</i>					
<i>Производные бензодиазепина</i>					

Клозапин	D ₂ , D ₄ , α-адренорецепторы, 5-HT _{2A} , 5-HT _{2C} , м-холинорецепторы, Н ₁	+++	+++	-	Внутрь	
Кветиапин	D ₂ , D ₄ , α-адренорецепторы, 5-HT _{2A} , Н ₁	++	+++	-	Внутрь	
Оланзапин	D ₂ , D ₄ , α-адренорецепторы, 5-HT _{2A} , м-холиноре-цеп торы, Н ₁	+++	+	-	Внутрь	
Производные замещенного бензамида						
Амисульприд	D ₂ , D ₃ , 5-HT ₇	++	-	+	Внутрь	
Производные бензизоксазола						
Рisperидон	D ₂ , D ₃ , D ₄ , α-адренорецепторы, 5-HT _{2A}	+++	-	+	Внутрь	
Палиперидон**	D ₂ , D ₃ , D ₄ , α-адренорецепторы, 5-HT _{2A}	+++	-	+	Внутрь, внутримыше	
Производные имидазолидинона						
Сертиндол	D ₂ , α-адренорецепторы, 5-HT _{2A} , 5-HT _{2C}	++	-	+	Внутрь	Шизофрения
Производные пиперазинилиндола						
Зипрасидон	D ₂ , 5-HT _{2C}	++	+	-	Внутрь, внутримышечно	Шизофрения
Производные дифенибутилпиперидина						
Арипипразол***	D ₂ , 5-HT _{2A}	+++	-	-	Внутрь	Шизофрения

* Блокируют D₂ - рецепторы преимущественно в лимбической системе.

** Палиперидон является активным метаболитом рисперидона в лекарственной форме с контролируемым высвобождением.

*** Арипипразол является частичным агонистом D₂-рецепторов: блокирует рецепторы при избытке дофамина и активирует при его дефиците, также активирует 2-HT_{1A} рецепторы.

Примечание: «+ - +++» - степень выраженности эффекта; «-» - отсутствие эффекта.

В 1959 г. появилось мощное антипсихотическое средство галоперидол, в 1966 г. - растормаживающее антипсихотическое средство сульприд, в 1968 г. - атипичное антипсихотическое средство клозапин. В 1980-1990-е годы в клиническую практику были введены многие современные антипсихотические

средства, устраняющие продуктивную, негативную и аффективную симптоматику и улучшающие когнитивные функции у больных шизофренией без провокации экстрапирамидных расстройств.

В зависимости от особенностей фармакологического действия различают типичные антипсихотические средства с седативным эффектом (нейролептики), выраженным антипсихотическим эффектом, а также атипичные средства, реже вызывающие двигательные нарушения и гиперпролактинемию (табл. 29.1). Внутри каждой группы антипсихотические средства классифицируют по химическому строению.

► **Производные фенотиазина.** В структуре фенотиазина между боковыми бензольными кольцами находится среднее кольцо с атомами серы и азота. К азоту гетероцикла присоединена боковая цепь, в значительной степени определяющая характер психотропного действия. Антипсихотические средства с аминоалкильной цепью или пиперидиновым гетероциклом в боковой цепи обладают преимущественно седативными свойствами. Средства с пиперазиновым гетероциклом оказывают сильное антипсихотическое действие. В положении 2 фенотиазина водород замещен на галоген или другой радикал.

► **Производные тиоксанта.** Тиоксантен отличается от фенотиазина присутствием углерода вместо азота в центральной части трициклического ядра. Углерод соединен двойной связью с аминоалкильной боковой цепью.

► **Производные бутирофенона.** Бутирофеноном называют производное масляной кислоты, у которого группа -ОН карбоксила замещена на фенил. Антипсихотические средства имеют остаток бутирофенона у азота пиперидинового ядра или родственных гетероциклов и атом хлора или фтора в α -положении фенильного кольца.

► **Производные замещенного бензамида.**

► **Производные 1,4-бензодиазепина.**

► **Средства другого химического строения.**

Механизмы действия антипсихотических средств

Антипсихотические средства блокируют D-рецепторы и 5-HT₂-рецепторы. Некоторые средства этой группы блокируют также α -адренорецепторы, м-холинорецепторы и H₁-рецепторы.

Антипсихотическое действие. В начале лечения антипсихотические средства оказывают глобальный антипсихотический эффект: недифференцированно и равномерно устраняют острые проявления психоза (страх, агрессию, растерянность, манию). Затем в течение нескольких дней развивается селективное антипсихотическое действие, направленное на отдельные симптомы-мишени: становится менее выраженной продуктивная, аффективная и негативная (дефицитарная) симптоматика психозов. Антипсихотические средства умень-

шают интенсивность галлюцинаций и бреда, нормализуют мышление и речь, восстанавливают адекватное поведение.

В организации психической деятельности, движений и вегетативных функций важную роль играют дофаминергические проводящие пути головного мозга. В ЦНС функционирует несколько дофаминергических проекций.

► **Мезолимбическая система** - путь от черной субстанции среднего мозга и вентральной области покрышки к амигдале и гиппокампу, связана с прилежащим ядром стриатума. Участвует в механизмах эмоций, памяти, обучения.

► **Мезокортикальная система** - проекция от среднего мозга к префронтальной и височной коре. Участвует в формировании мотиваций, адекватного поведения, индивидуальных поведенческих программ и плана действий.

► **Нигростриарная система** соединяет черную субстанцию среднего мозга со стриатумом (синапсы в хвостатом ядре). Содержит 80% дофамина головного мозга, регулирует движения.

► Тубероинфундибулярная система - проекция от гипоталамуса к передней доле гипофиза. Контролирует секрецию пролактина и гормона роста.

D-рецепторы локализованы также в триггерной зоне рвотного центра и ядре солитарного тракта блуждающего нерва, их активация вызывает тошноту и рвоту.

Психозы возникают при нарушении деятельности мезолимбической системы. В дофаминергических синапсах этой проекции повышается выброс дофамина, уменьшаются его нейрональный захват и окисление в норадреналин.

Типичные антипсихотические средства блокируют D₂-рецепторы в синапсах мезолимбической и мезокортикальной проекций. Для проявления антипсихотического действия основное значение имеет блокада перевозбужденных D₂-рецепторов мезолимбической системы. При блокаде D-рецепторов мезокортикальной системы могут усугубиться негативные симптомы психоза, ухудшаются когнитивные функции.

Атипичные средства отличаются низким аффинитетом к D₂-рецепторам, блокируют другие типы рецепторов дофамина, преимущественно в мезолимбической системе (клозапин и оланзапин, блокируют D₄-рецепторы). Они также блокируют 5-HT₂-рецепторы в мезокортикальной проекции, что уменьшает выраженность негативных симптомов психоза.

D₂-рецепторы ингибируют аденилатциклазу и тормозят синтез цАМФ, увеличивают выходящий ток K⁺, уменьшают проницаемость кальциевых каналов. D₁-рецепторы активируют аденилатциклазу и повышают продукцию цАМФ. 5-HT₂-рецепторы активируют фосфолипазу C и увеличивают синтез ИФ₃ и ДАГ.

Для проявления антипсихотического эффекта необходима блокада 60-70% D-рецепторов. Следует учитывать длительность блокады: чем она непродолжительнее, тем меньше нарушаются физиологические функции дофамина. Атипичные антипсихотические средства с кратковременным блокирующим эффектом ослабляют негативную симптоматику психозов, напротив, длительно блокирующий D-рецепторы, может вызывать нейролептический синдром.

За разработку в 1960-е годы дофаминергической концепции патогенеза шизофрении и антипсихотического действия шведский ученый Арвид Карлссон в 2000 г. был удостоен Нобелевской премии.

Седативное действие. Антипсихотические средства с седативным действием (нейролептики) купируют психомоторное (галлюцинаторно-бредовое, маниакальное) возбуждение и могут вызывать нейролептический синдром. Эти эффекты обусловлены блокадой α-адренорецепторов, м-холинорецепторов и H₁-рецепторов в ретикулярной формации среднего мозга.

Гипотермическое действие. Антипсихотические средства в сочетании с физическим охлаждением уменьшают температуру тела при лихорадке и вызывают гипотермию у здоровых людей. Они блокируют α-адренорецепторы и 5-HT-рецепторы в центре теплопродукции гипоталамуса и α-адренорецепторы сосудов кожи. Угнетают центр теплопродукции и увеличивают радиацию тепла из расширенных сосудов. Управляемую гипотермию, вызываемую антипсихотическими средствами, используют в анестезиологии для повышения устойчивости тканей к гипоксии при операциях с экстракорпоральным кровообращением.

Противорвотное действие. Антипсихотические средства блокируют D₂-рецепторы в триггерной зоне рвотного центра и ядре солитарного тракта блуждающего нерва и устраняют тошноту и рвоту при острых отравлениях, перитоните, лучевой болезни, злокачественных опухолях, лучевой терапии и химиотерапии в онкологии. Антипсихотические средства не применяют при тошноте и рвоте беременных из-за опасности тератогенного эффекта.

Антипсихотические средства подавляют упорную патологическую икоту, например, при опухоли спинного мозга.

Другие вегетотропные эффекты характерны только для отдельных антипсихотических средств.

Ортостатическая гипотензия. Антипсихотические средства с седативным эффектом как α-адреноблокаторы АД по ортостатическому типу. Через несколько недель после начала терапии

наступает привыкание к гипотензивному эффекту. В больших дозах антипсихотические средства угнетают сосудодвигательный центр продолговатого мозга.

Действие на сердце. Антипсихотические средства могут вызывать синусовую тахикардию в результате блокады M_2 -холинорецепторов сердца и рефлекторной реакции на снижение АД. Удлиняют интервал Q-T на ЭКГ, что создает риск желудочковой тахикардии типа «пируэт», фибрилляции желудочков и острой недостаточности кровообращения.

Действие на эндокринные железы. Антагонисты D_2 -рецепторов увеличивают продукцию пролактина лактотропными клетками передней доли гипофиза. Этот эффект возникает при блокаде 75% D_2 -рецепторов. Типичные антипсихотические средства могут вызывать гиперпролактинемия при приеме даже в малых дозах, так как гипофиз не защищен ГЭБ. У женщин нарушается менструальный цикл, ослабляется либидо, возникают галакторея, бесплодие, вирилизация (появление мужских черт). У мужчин возможны импотенция, гинекомастия, бесплодие. Длительное течение гиперпролактинемии усугубляет психические нарушения, может сопровождаться остеопорозом, сердечнососудистыми заболеваниями, ожирением. Повышенная секреция пролактина

стабильно сохраняется в течение всего времени лечения антипсихотическими средствами, но быстро прекращается после их отмены. Атипичные антипсихотические средства реже повышают секрецию пролактина.

M-холиноблокирующее действие. Антипсихотические средства могут вызывать эффекты блокады M -холинорецепторов. Антагонизм с центральными M -холинорецепторами нивелирует экстрапирамидные нарушения, но может сопровождаться ухудшением когнитивных функций. При блокаде периферических M -холинорецепторов расширяются зрачки, угнетается зрительная аккомодация, возникают тахикардия, сухость во рту, уменьшается секреция бронхиальной слизи и желудочного сока, расслабляются гладкие мышцы кишечника и мочевого пузыря. Хлорпромазин вызывает миоз вследствие выраженного антагонизма с α -адренорецепторами радиальной мышцы радужки.

Влияние на двигательную сферу. При однократном приеме антипсихотические средства ослабляют активирующее влияние ретикулярной формации на спинной мозг и уменьшают тонус скелетной мускулатуры и двигательную активность.

Влияние антипсихотических средств на судорожный процесс сложное и неоднозначное. Они могут как купировать судороги и потенцировать действие противосудорожных средств, так и увеличивать готовность к судорогам и облегчать их развязывание. Судорожный эффект чаще возникает у больных эпилепсией. Наибольшую опасность судорог создают производные фенотиазина с аминоалкильным радикалом и средство бензодиазепинового ряда клозапин. Судорожное действие менее характерно для производных фенотиазина с пиперидиновым и пиперазиновым гетероциклами, рисперидона и кветиапина. Производные бутирофенона оказывают вариабельное и непредсказуемое действие на судорожный процесс. Антипсихотические средства не назначают при нелеченой эпилепсии, абстинентном синдроме, вызванном прекращением приема алкоголя, барбитуратов и анксиолитиков.

Антипсихотические средства при систематическом применении вызывают серьезные расстройства в двигательной сфере. Наиболее тяжелые неврологические побочные эффекты развиваются при приеме типичных антипсихотических средств, блокирующих более 80% D_2 -рецепторов в центрах экстрапирамидной системы - стриатуме (хвостатое ядро, скорлупа) и паллидуме. Реже двигательные расстройства вызывают перициазин, тиоридазин, производные тioxсанта и атипичные антипсихотические средства. Влияние антипсихотических средств на моторику описано в табл. 29.2. Самый частый побочный эффект - паркинсонизм (у 30-50% больных), наиболее тяжелый - поздняя дискинезия (у 15-30%).

Экстрапирамидные расстройства увеличивают выраженность аффективных, негативных и когнитивных расстройств, что осложняет течение основного заболевания.

В числе побочных эффектов антипсихотических средств - увеличение массы тела, дислипидемия, гипотиреоз, сахарный диабет 2-го типа, лейкопения до агранулоцитоза, анемия, тромбоцитопения, фотодерматоз, аллергические реакции. Хлорпромазин может вызывать помутнение роговицы и

хрусталика, холестатическую желтуху, гепатоцеллюлярный некроз, оказывает сильное местное раздражающее действие.

Таблица 29.2. Неврологические побочные эффекты антипсихотических средств

Реакция	Клинические проявления	Время появления после начала терапии	Группы риска	Патогенез
Острая дис-тония (ранняя дискинезия)	Ларингоспазм, судороги языка, жевательных (тризм) и мимических (grimасы) мышц, насильственное содружественное отведение глаз (окулогирные кризы), кривошея, вращение, разгибание или сгибание туловища и конечностей с приданием вычурных поз, нарушение дыхания, дисфагия, дизартрия. Двигательные расстройства сопровождаются страхом, тревогой, сужением сознания, профузным потоотделением, слезотечением, приступами удушья, сосудистыми реакциями	1-7 сут	Молодые люди, подростки-мальчики	Антагонизм с дофамином в стриатуме и гиперчувствительность рецепторов
Акатизия (ранняя и поздняя)	Двигательное беспокойство, потребность в постоянном нецеленаправленном движении, смене позы, напряжение в ногах, суетливость, парестезия, тревога, раздражительность, депрессия	1-8 нед	Женщины	Антагонизм с дофамином в мезокортикальной области
Паркинсонизм	Олигокинезия с неуверенной походкой, ригидность (маскообразное лицо), тремор (характерен тремор орорифациальных мышц - «синдром кролика»), постуральная неустойчивость, гиперсаливация, потливость	5-30 сут	Пожилые люди, женщины	Антагонизм с дофамином в стриатуме, гипоталамусе, гипофизе, выделение глутамата, гистамина, серотонина, ацетилхолина
Злокачественный нейролептический синдром	Кататония, грубый тремор, повышение температуры тела, нестабильное артериальное давление, тахикардия, аритмия, рабдоми-олиз, миоглобинемия, почечная недостаточность	2-3 нед; сохраняется несколько суток после отмены антипсихотических средств	Все больные	Антагонизм с дофамином в гипоталамусе, стриатуме, спинном мозге
Поздняя дис-кинезия	Стереотипные, безболезненные, непроизвольные, быстрые хорео-формные движения, напоминающие тик: моргание, зажмуривание, гримасы, выпадение языка, непроизвольные облизывание, сосание, жевание, надувание щек; хореоа-тетоз или дистония конечностей. Сопровождаются застыванием в вычурной позе, пассивностью, истощаемостью, истерией	Месяцы и годы; сохраняется месяцы после отмены антипсихотических средств	Пожилые люди, женщины; носители аллельных вариантов изофермента 2D6 цитохрома P450; больные, принимающие антидепрессанты или метоклопрамид	Повышенное выделение дофамина в ответ на блок D ₂ -рецепторов, активация дофамином D ₁ -рецепторов гиперчувствительных D ₂ рецепторов стриатума
Поздняя дис-тония	Фиксированное, застывшее положение конечностей, шеи, туловища, маскообразное лицо	Месяцы и годы	Молодые мужчины	Антагонизм с дофамином в стриатуме

* Противопаркинсонические средства группы м-холиноблокаторов могут ослаблять действие антипсихотических средств на продуктивную симптоматику психозов и даже вызывать их обострение.

Антипсихотические средства всасываются из кишечника с биодоступностью 60-80%, в значительной степени связываются с белками плазмы (85-99%), проникают через ГЭБ и плаценту. В печени большинство антипсихотических средств окисляется системой цитохрома P450 (изоферменты 1A2, 2D6, 3A4) до неактивных метаболитов, но возможна продукция метаболитов с выраженной антипсихотической активностью - 7-гидроксишлорпромазина, мезоридазина (продукт тиоридазина), N-деметилированных производных фенотиазинов и 9-гидроксириперидона. Метаболиты конъюгируют с глюкуроновой кислотой, элиминируются с мочой и в меньшей степени - с желчью. Сульпирид, амисульприд и палиперидон выводятся с мочой в неизмененном виде. Период полуэлиминации антипсихотических средств колеблется от 3 до 50 ч, но выделение метаболитов и конъюгатов может продолжаться несколько месяцев.

Антипсихотические средства с седативным эффектом (нейролептики)

Производные фенотиазина с аминоалкильным радикалом. Производные фенотиазина с аминоалкильным радикалом **шлорпромазин** и **левомепромазин** оказывают только умеренный антипсихотический эффект и сильное седативное действие. Купируют галлюцинаторно-бредовое и маниакальное возбуждение (левомепромазин вызывает сон). В начале лечения возможно эмоционально-волевое обеднение: вялость, сонливость, ощущение полного безразличия, моторная заторможенность. Эти проявления нейролептического синдрома субъективно переносятся тяжело. Шлорпромазин может вызывать депрессию. При продолжении терапии седативное действие ослабевает.

Антипсихотические средства с седативным эффектом потенцируют действие наркотических, снотворных средств, этанола, анальгетиков. Левомепромазин проявляет выраженные анальгетические свойства, его назначают больным злокачественными опухолями, опоясывающим герпесом, невралгией тройничного нерва, болезненными мышечными спазмами.

Шлорпромазин и левомепромазин обладают сильным гипотермическим, но умеренным противорвотным эффектом. В начале лечения вызывают ортостатическую гипотензию. Блокируют α -адренорецепторы, 5-HT_{2A}-рецепторы, м-холинорецепторы и H₁-рецепторы.

Лекарственный паркинсонизм характеризуется олигокинезией и ригидностью скелетных мышц, протекает более легко, чем при применении средств с выраженным антипсихотическим влиянием.

Алимемазин оказывает более слабое седативное, противорвотное и α -адреноблокирующее действие, чем шлорпромазин, но является эффективным миотропным спазмолитиком, антигистаминным и антисеротониновым средством, улучшает сон. Алимемазин редко вызывает двигательные нарушения и артериальную гипотензию.

Летальная доза шлорпромазина составляет 2 г, хотя известны случаи выздоровления после приема 7 г и смерти при приеме 0,5 г. Симптомы отравления проявляются отсроченно - через 6-30 ч. Вначале возникают чувство тяжести в подложечной области, тошнота и рвота из-за местного раздражающего влияния. В дальнейшем рвотный рефлекс угнетается. Появляются вялость, адинамия, гипотермия, миорелаксация или дистония скелетных мышц. Зрач-

ки сужены, дыхание ослаблено, АД умеренно снижено, пульс достигает 120 в минуту, присоединяются аритмия, дисгормональные расстройства и симптомы блокады м-холинорецепторов. При тяжелом отравлении развивается кома. Смерть наступает через 2-3 сут от паралича дыхательного центра, сердечной недостаточности и сосудистого коллапса.

Первоочередные меры помощи при отравлении шлорпромазином - аспирация содержимого дыхательных путей и ИВЛ. Промывают желудок с применением сорбентов, назначают слабительные средства. Внутривенно вливают 5% раствор глюкозы*, маннитол, калия и магния аспарагинат, фосфолипиды. Для купирования коллапса показаны норэпинефрин или допамин в комбинации с преднизолоном. Судороги купируют с помощью диазепама. Элиминацию шлорпромазина ускоряет гемосорбция.

Производные фенотиазина с пиперидиновым радикалом. **Перициазин** и **тио-ридазин** оказывают умеренное антипсихотическое действие, противотревожный и тимоаналептический эффекты. Противотревожное действие проявляется устранением страха, тревоги, агрессивного напряжения,

маниакальной экзальтации и не сопровождается вялостью, заторможенностью, сонливостью и эмоциональной подавленностью. Более того, в малых дозах перициазин и тиоридазин оказывают тимоаналептическое действие при вялотекущей шизофрении. Их применяют при психозах, тревожных расстройствах, агрессии.

Детям старше трех лет перициазин и тиоридазин назначают как корректоры поведения при эмоциональной нестабильности, гиперактивности, расстройствах контакта, избыточной моторной активности, агрессии, навязчивых состояниях. При деменции у пожилых людей эти средства купируют возбуждение, уменьшают спутанность сознания, старческий зуд. Перициазин и тиоридазин редко вызывают паркинсонизм, так как блокируют D₂-рецепторы непродолжительно и являются антагонистами м-холинорецепторов.

Побочное действие производных фенотиазина с пиперидиновым радикалом - ортостатическая гипотензия (блокируют α₁-адренорецепторы сосудов), ожирение (блокируют 5-HT_{2c}-рецепторы и H₁-рецепторы), антихолинергические эффекты.

При терапии тиоридазином возникает опасность удлинения интервала Q-T и желудочковой тахикардии типа «пируэт». В больших дозах тиоридазин нарушает синтез родопсина в эллипсоидах палочек с опасностью токсической ретинопатии.

Производные тиоксантена. Хлорпротиксен и другие средства этой группы характеризуются умеренным антипсихотическим, тимоаналептическим и выраженным седативным действием, уменьшают боль, редко вызывают экстрапирамидные нарушения.

Производные бутирофенона. Дроперидол оказывает седативное, противорвотное, противошоковое действие. При шоке устраняет спазм сосудов и улучшает перфузию органов, так как уменьшает центральный симпатический тонус и блокирует периферические α-адренорецепторы. Дроперидол вводят внутримышечно или внутривенно для нейролептаналгезии, премедикации при наркозе, купирования психомоторного возбуждения, рвоты, отека легких, гипертонического криза, в комплексной терапии шока.

Антипсихотические средства с выраженным антипсихотическим эффектом

Средства с выраженным антипсихотическим действием применяют как для купирования острого психоза (в комбинации с седативными анксиолитиками), так и для длительной терапии психических заболеваний, особенно если они протекают с явлениями заторможенности.

Производные фенотиазина с пиперазиновым радикалом. Перфеназин, трифлуоперазин и флуфеназин оказывают выраженное антипсихотическое действие с активирующим компонентом. У заторможенных больных появляются интерес к своему состоянию, родным, окружающему миру, стремление к деятельности, увеличивается двигательная активность, устраняется кататония. Сочетание антипсихотического эффекта с активирующим называют инцизивным действием (от англ. incisive - режущий). Перфеназин оказывает выраженное антипсихотическое влияние при вербальном галлюцинозе (больной слышит «голоса»).

Гипотермический эффект пиперазиновых производных фенотиазина слабый, противорвотное действие выражено в значительной степени: трифлуоперазин в 18-20 раз, перфеназин - в 5-10 раз сильнее хлорпромазина подавляют рвоту. Препараты мягко блокируют α-адренорецепторы, не вызывают артериальной гипотензии, не блокируют м-холинорецепторы, H₁-рецепторы или проявляют эти свойства в минимальной степени. Значительно повышают продукцию пролактина.

Паркинсонизм и другие нарушения двигательной сферы протекают в более тяжелой форме, чем при применении антипсихотических средств с седативным влиянием.

Производные бутирофенона. Галоперидол оказывает антипсихотическое действие с активирующим инцизивным компонентом, купирует психомоторное возбуждение, подавляет рвоту. По антипсихотическому действию в 30 раз, по противорвотному в 50 раз превосходит хлорпромазин. Особенно эффективен при злокачественной шизофрении. Повышает секрецию пролактина, вызывает при длительном применении тяжелые расстройства движений.

Производные замещенного бензамида. Сульпирид блокирует D₂- и D₃-рецепторы в мезолимбической и тубероинфундибулярной системе, слабо влияет на D₂-рецепторы стриатума. При блокаде пресинаптических D₃-рецепторов повышается выделение дофамина. Это вносит вклад в ослабление двигательных расстройств и негативных симптомов психоза. Сульпирид оказывает антипсихотическое действие в сочетании с умеренным противотревожным, психостимулирующим и тимоаналептическим (антипсихотическое средство со свойствами антидепрессанта). В малых дозах уменьшает агрессивность, ажитацию, социальную отгороженность, деперсонализацию, в больших дозах ослабляет галлюцинации и бред. После приема сульпирида у больных сохраняется способность к психотерапевтическому контакту с врачом, общению с близкими.

Сульпирид не усиливает действия лекарственных средств, угнетающих ЦНС, повышает продукцию пролактина и гормона роста. В 140 раз сильнее хлорпромазина подавляет рвоту, улучшает кровоснабжение и регенерацию

слизистой оболочки желудка (за счет анаболического действия гормона роста), усиливает моторику пищеварительного тракта и устраняет гастроэзофагеальный рефлюкс. Прокинетическое влияние сульпирида обусловлено блокадой тормозящих D-рецепторов в ганглиях блуждающего нерва. Повышает АД. Редко вызывает экстрапирамидные нарушения.

Сульпирид применяют при шизофрении, тревожных расстройствах, сома-тизированной и маскированной депрессии, включают в комплексную терапию язвенной болезни и синдрома раздраженного кишечника.

Тиаприд блокирует гипервозбудимые D₂-рецепторы. В малых дозах активизирует ЦНС, в больших дозах оказывает антипсихотическое, противотревожное и анальгетическое действие. Уменьшает экстрапирамидные двигательные расстройства. Применяют при психозах, психомоторной неустойчивости и вегетативных нарушениях в гериатрической практике, хроническом алкоголизме, нервном тике, хорее, головной боли, болевом и абстинентном синдромах, для коррекции поздней дискинезии у больных, длительно принимающих антипсихотические средства.

Атипичные антипсихотические средства

Атипичные антипсихотические средства являются производными бензодиазепина (клозапин, оланзапин) или имеют другое химическое строение (см. табл. 29.1). Они реже производных фенотиазина и бутирофенона вызывают экстрапирамидные нарушения (их появление возможно при назначении оланзапина, амисульприда и рисперидона в больших дозах) и гиперпролактинемии (секрецию пролактина повышают амисульприд, рисперидон и его активный метаболит палиперидон). Блокируют преимущественно D-рецепторы и 5-HT₂-рецепторы мезолимбической проекции. Слабо и непродолжительно блокируют D-рецепторы мезокортикальной, нигростриарной системы и гипоталамуса. При блокаде 5-HT₂-рецепторов увеличивается активность до-фаминергических нейронов, что ослабляет негативные симптомы психозов и уменьшает риск экстрапирамидных и эндокринных побочных эффектов. Средства с мультирецепторным действием (клозапин, оланзапин) блокируют D₄-рецепторы, α-адренорецепторы, 5-HT-рецепторы нескольких типов, м-холинорецепторы, H₁-рецепторы.

После нескольких недель регулярного приема атипичные антипсихотические средства подавляют бред и галлюцинации, уменьшают суицидальное и агрессивное поведение, аффективные расстройства (дисфорию, депрессию), улучшают познавательную деятельность, внимание, память, речевую беглость, ослабляют симптомы аутизма (погружение в мир личных переживаний с активным отстранением от внешнего мира). Оказывают терапевтическое действие у больных, резистентных к лечению типичными средствами, применяются для противорецидивной и пожизненной терапии.

Клозапин вызывает сильную заторможенность, апатию и сонливость, ортостатическую гипотензию, слюнотечение, лейкопению, эффекты блокады м-холинорецепторов, в редких случаях - клонико-тонические судороги, агранулоцитоз и токсико-аллергический миокардит.

Клозапин, в меньшей степени оланзапин и кветиапин и еще реже - ами-сульприд, рисперидон, палиперидон и zipрасидон вызывают прибавку массы тела.

Длительный прием атипичных антипсихотических средств сопряжен с риском дислипидемии, метаболического синдрома и заболевания сахарным диабетом 2-го типа. Сначала возникает гиперинсулинемия, затем наступают резистентность к инсулину и гипергликемия. Развитие сахарного диабета обусловлено увеличением массы тела, блокадой 5-HT_{2C}-рецепторов и H₁-рецепторов. Компенсаторно в крови повышается концентрация лептина. Этот гормон образуется в адипоцитах, уменьшает аппетит, повышает чувствительность клеток к инсулину, усиливает липолиз. Наиболее выраженный диабетогенный эффект характерен для клозапина и оланзапина, он отсутствует у арипипразола, зипрасидона и палиперидона. После отмены антипсихотических средств симптомы сахарного диабета становятся менее выраженными.

Зипрасидон и сертиндол удлиняют интервал Q-T на ЭКГ и создают риск фатальных аритмий. Клозапин, оланзапин, рисперидон и особенно кветиапин могут оказывать гепатотоксическое действие, вплоть до развития некроза печени.

Применение антипсихотических средств противопоказано при болезни Паркинсона и симптоматическом паркинсонизме, тяжелой депрессии, эпилепсии, выраженном церебральном склерозе, глаукоме, доброкачественной гиперплазии предстательной железы с расстройством мочеиспускания, гиперпролактинемии, сахарном диабете, порфирии, агранулоцитозе, аритмии, артериальной гипотензии, беременности. Производные бензамида опасно назначать больным феохромоцитомой. На время лечения антипсихотическими средствами следует прекратить грудное вскармливание, воздержаться от приема алкоголя и потенциально опасных видов деятельности, требующих высокой скорости и точности психических и двигательных реакций.

Глава 30 АНКСИОЛИТИКИ

Анксиолитики - один из самых популярных классов лекарственных средств. Объем их использования растет из года в год. Это обусловлено высокой терапевтической эффективностью и относительной безопасностью анксиолитиков при патологических тревожных состояниях и у здоровых людей в период сильных волнений и стрессовых ситуаций. Примерно 10% людей как минимум один раз в год принимали анксиолитики.

Тревога знакома каждому человеку, является одной из наиболее частых эмоциональных реакций. Она может быть чертой личности, эмоциональным компонентом стресса и соматической патологии (у 50-90% больных), симптомом в структуре психозов и расстройств личности (шизофрении, аффективных нарушений, деперсонализации). Чувство тревоги в ответ на неопределенную или угрожающую ситуацию, дефицит времени и информации является нормальной приспособительной реакцией, мобилизует организм при реальной угрозе или в затруднительных обстоятельствах. Если выраженность тревоги чрезмерна по отношению к вызвавшей ее ситуации или она вообще не связана с внешними факторами, диагностируют патологическую тревогу. Такая тревога вызывает тяжелые субъективные переживания, снижает активность, овладевает сознанием больного. По данным ВОЗ, лечение тревожных расстройств относится к первым десяти самым важным проблемам здравоохранения.

Приступообразная тревога переживается как чувство непосредственной угрозы, переходит в необъяснимый, мучительный страх, сопровождается разнообразными вегетативными нарушениями (парестезией, тахикардией, психогенным кашлем, дисфункцией голосовых связок, потливостью, дискинезией желчевыводящих путей) и неприятными телесными ощущениями (паникой, фобией). Постоянная тревога переживается как немотивированное волнение, напряжение или беспокойство перед предстоящими событиями, менее связана с вегетативными проблемами (генерализованное тревожное, стрессовое расстройства). Для генерализованного тревожного расстройства характерны настроенность, дурные предчувствия, ощущение внутренней готовности к предстоящим трудностям, озабоченность будущими несчастьями, утомляемость, инсомния, мышечное напряжение.

Риск мозгового инсульта и инфаркта миокарда при тревожном расстройстве вдвое выше, чем при других психических нарушениях, риск внезапной смерти возрастает в 4-5 раз. Термином «психокардиология» обозначают взаимодействие психических расстройств с заболеваниями сердца.

У тревожных людей и при патологической тревоге уменьшена активность ГАМК-ергической тормозящей системы в префронтальной коре и лимбической системе, снижена плотность бензодиазепиновых рецепторов или они генетически модифицированы. При тревоге меняется способ фильтрации информации, поступающей в сознание, - предпочтение отдается информации, связанной с потенциальной угрозой, все остальные впечатления и воспоминания вытесняются на периферию сознания. Дефицит этой вытесненной информации затрудняет коррекцию тревожных опасений.

До середины XX в. для лечения тревожных расстройств применяли средства с неселективным действием, опасные с современных позиций, - хлоралгидрат, резерпин, барбитураты, бромиды. В начале 1950-х годов появились гидроксизин, три-метозин, центральный миорелаксант с противотревожным эффектом мепробамат.

Словом «транквилизатор» (от лат. *tranquillium* - спокойствие, покой) американский психиатр Бенджамин Раш назвал в 1810 г. сконструированное им деревянное смиренное кресло. Спустя 150 лет этот термин стали использовать для обозначения нового класса психотропных средств. Первый анксиолитик (транквилизатор) хлордиазепоксид был создан в 1955 г. группой исследователей фирмы Roche Laboratories под руководством австрийского химика Лео Стернбаха. В 1960 г. хлордиазепоксид был разрешен к применению. В 1963 г. зарегистрирован диазепам. В 1977 г. были открыты бензодиазепиновые рецепторы и установлено, что они связаны с ГАМК_A-рецепторами. К концу XX в. применялось около 30 анксиолитиков.

Анксиолитики оказывают психотропное и нейровегетотропное действие. Их принято разделять на седативные и дневные (активирующие) средства.

ПСИХОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ Противотревожное действие

Анксиолитики уменьшают волнение, беспокойство, аффективную насыщенность переживаний и захваченность ими, эмоциональную скованность, устраняют страх, тревогу, агрессию. Эффективность анксиолитиков более выражена, если перечисленные состояния образны и чувственно окрашены, сопровождаются вегетативными нарушениями. Анксиолитики повышают устойчивость к стрессу, улучшают адаптацию в конфликтных и экстремальных ситуациях, придают выдержку и самообладание, упорядочивают поведение.

В эксперименте анксиолитики нормализуют поведение белых крыс в конфликтной ситуации. Крыс обучают получать воду нажатием на металлический рычаг поилки. Затем к рычагу подводят электрический ток. Об электроболевым раздражении сигнализируют звуком или светом. Животные перестают пить при появлении условного сигнала. Симптомы наказуемого питьевого поведения - агрессия, страх, нарушение биоритмов. После введения анксиолитиков животные продолжают пить, не реагируя на болевое раздражение и его условные сигналы. Анксиолитики также восстанавливают исследовательское поведение крыс и устраняют неофобию (боязнь нового) в незнакомой обстановке.

Анксиолитики бензодиазепиновой структуры усиливают ГАМК-ергическое торможение в коре больших полушарий, гиппокампе, амигдале, стриатуме, таламусе, гипоталамусе, мозжечке, ретикулярной формации, спинном мозге (ГАМК-ергические синапсы составляют около 40% числа всех синапсов ЦНС). Анксиолитики активируют бензодиазепиновые рецепторы, ассоциированные как аллостерические центры с ионотропными ГАМК_A-рецепторами, и выполняют функцию модуляторов - повышают связывание ГАМК с ГАМК_A-рецепторами. В мембране нейронов увеличивается частота открытия хлорных каналов, мембрана гиперполяризуется, развивается торможение. При усилении ГАМК-ергического торможения в синапсах головного мозга уменьшается выделение глутаминовой кислоты, дофамина, норадреналина, ацетилхолина.

Эффекты анксиолитиков возникают только в присутствии ГАМК и при условии, что ГАМК_A-рецепторы не блокированы (наиболее известный антагонист этих рецепторов - бикикуллин). Различия фармакологических эффектов отдельных анксиолитиков обусловлены вариативной структурой бензодиазепиновых рецепторов и ГАМК_A-рецепторов.

Гликопротеиновый мультирецепторный комплекс ГАМК_A представляет собой гетеропентамер, пронизывающий мембрану вокруг хлорного канала. Установлено 19 вариантов субъединиц ГАМК_A-рецептора, они относятся к семи семействам. Примерно половина синаптических ГАМК_A-рецепторов состоит из субъединиц $2\alpha_1 2\beta_2 \gamma_2$. Внесинаптические ГАМК_A-рецепторы включают субъединицы α_4 и δ .

Синаптические ГАМК_A-рецепторы вызывают быстрое торможение, внесинаптические - длительное тоническое торможение. В различных структурах ЦНС рецепторы имеют неодинаковую композицию.

Бензодиазепиновый рецептор локализован на N-концевом внеклеточном домене ГАМК_A-рецептора между субъединицами α и γ_2 . Седативный эффект возникает при активации α_1 -субъединицы, противотревожный - при активации α_2 -субъединицы.

Противотревожное действие бензодиазепиновых анксиолитиков обусловлено активацией бензодиазепиновых рецепторов префронтальной коры, лимбической системы, стриатума и гипоталамуса. Фоботизол активирует α_1 -рецепторы, буспирон - 5-HT_{1A}-рецепторы. Анксиолитики препятствуют формированию доминантного очага отрицательных эмоций, уменьшают их вегетативное и эндокринное сопровождение, вызывают охранительное торможение коры больших полушарий.

Седативное действие

Седативные анксиолитики (транквилизаторы) могут ослаблять внимание, уменьшать скорость и точность психических и двигательных реакций, потенцируют эффекты наркотических, снотворных, противосудорожных, антипсихотических средств, этанола, анальгетиков. В реализации седативного эффекта участвуют ГАМК-ергические синапсы таламуса и ретикулярной формации.

Активирующее действие

Дневные анксиолитики улучшают внимание, критическую оценку ситуаций, усиливают побуждения, придают инициативность, возможность длительно сосредоточиваться на умственном труде, облегчают принятие решений.

Активирующий эффект анксиолитиков не имеет ничего общего с действием психостимуляторов. Анксиолитики улучшают психические функции, устраняя сковывающее влияние страха, тревоги, неуверенности в себе.

нейровегетотропное действие

Влияние на нейрофизиологические процессы и вегетативную сферу больше выражено у седативных анксиолитиков. Средства этой группы:

- облегчают засыпание, уменьшают количество ночных пробуждений, удлиняют сон, но могут усиливать обструктивное ночное апноэ-гипопноэ;
- уменьшают тонус и силу скелетных мышц, объем активных движений, так как потенцируют ГАМК-ергическое торможение в спинном мозге (центральный миорелаксирующий эффект);
- купируют судорожные припадки, усиливая процессы торможения в гип-покампе, мозжечке и спинном мозге.

особенности действия, фармакокинетика и применение анксиолитиков

Основные фармакологические характеристики анксиолитиков приведены в табл. 30.1.

Таблица 30.1. Анксиолитики

Лекарственное средство	Химическое строение	Пути введения	Период полужизни, ч	Особенности действия
<i>Седативные анксиолитики (транквилизаторы)</i>				
Хлордиазе-поксид	Бензодиа-зепин	Внутрь	7-28	Оказывает анальгетическое, антиаритмическое, повышает аппетит, уменьшает тонус матки. Формируется активный метаболит

Диазепам	Бензодиа-зепин	Внутрь, внутримышечно, внутривенно	48	Повышает порог болевой чувствительности, у коронарные сосуды, оказывает противогипоксическое действие. Длительное действие обусловлено с
Алпразолам	Бензодиа-зепин с триазоловым кольцом	Внутрь	11-16	Противотревожная активность в 10 раз сильнее, возникает тяжелый абстинентный синдром
Лоразепам	Бензодиа-зепин	Внутрь	12-18	Единственный путь биотрансформации - гло
Феназепам*	Бензодиа-зепин	Внутрь, внутримышечно, внутривенно	6-10	Оказывает наиболее выраженное седативное д
Гидроксизин	Производное дифенилметана	Внутрь, внутримышечно	7-29	Оказывает седативное действие в первые 5-8 выраженные противотревожные и вегетостаб противорвотным и противоудным эффектами
Лекарственное	Химическое	Пути	Период полуэли-	Особенности действия
средство	строение	введения		
			минации, ч	

Дневные анксиолитики (анксиоселективные средства, стресспротекторы)

Медазепам	Бензодиа-зепин	Внутрь	20- 176	При бронхолегочных заболеваниях усиливает альвеолярную гиповентиляцию
Тофизопам	Модифицированный бензодиа-зепин	Внутрь	6-8	Оказывает наиболее выраженное активирующее действие, расширяет коронар
Фабомотизол	Производное 2-меркапто- бензимидазола	Внутрь	0,82	Оказывает нейропротективное, умеренное тимоаналептическое действие, не у соматические проявления тревоги
Этифоксин	Производное бензокса- зина	Внутрь	6	Оказывает тимоаналептическое действие, ослабляет влечение к алкоголю, ус аксонов и уменьшает число макрофагов в поврежденных нервных окончаниях симпатический тонус, тормозит усиленную моторику желудочно-кишечного т
Буспирон	Производное азапирона	Внутрь	2,4- 2,7	Уменьшает тревогу пограничного и психотического уровня, оказывает тимоан миорелаксации и лекарственной зависимости

Седативные анксиолитики (транквилизаторы)

К этой группе относятся **хлордиазепоксид, диазепам, алпразолам, фена-зепам*** и **гидроксизин**. Они создают наибольший душевный комфорт при тяжелых тревожных расстройствах, но из-за седативного действия уменьшают скорость и точность психических реакций, ухудшают тонкую координацию движений. Благодаря амнестическому действию седативные анксиолитики ослабляют негативные воспоминания, вызывающие тревогу и депрессию. При их длительном применении развивается привыкание: сначала к седативному и миорелаксирующему, позже - к противосудорожному, в последнюю очередь - к противотревожному действию. Привыкание обусловлено индукцией ферментов биотрансформации и уменьшением чувствительности ГАМК_A-рецепторов.

Гидроксизин в ретикулярной формации блокирует H_1 -рецепторы и в меньшей степени - м-холинорецепторы, оказывает противорвотное действие,

расширяет бронхи, уменьшает секрецию желудочного сока, ослабляет кожный зуд. Не вызывает лекарственной зависимости.

Дневные анксиолитики

Дневные анксиолитики называют также анксиоселективными средствами и стресспротекторами. Анксиолитики этой группы - **медазепам, тофизопам, фабомотизол, этифоксин, буспирон** - оказывают активирующее действие, не нарушают умственную и психическую работоспособность, внимание, память, психомоторные реакции. Термин «анксиоселективные» подчеркивает селективное действие на синдромы страха и тревоги.

Производное 2-меркаптобензимидазола фабомотизол (афобазол*) оказывает быстрое, с 3-7-го дня терапии, противотревожное действие без седативного и нейровегетотропного эффектов, улучшает настроение и когнитивные функции. Является агонистом σ_1 -рецепторов. Эти рецепторы участвуют в переносе фосфолипидных микродоменов (рафтов¹) из ЭПР на клеточную мембрану для восстановления нарушенного при стрессе липидного микроокружения ГАМК_A-бензодиазепинового мультирецепторного комплекса. Фа-бомотизол также нормализует функции σ_1 -рецепторов как шаперонов², активирует рецепторы мелатонина типов MT_1 и MT_3 , обратимо ингибирует MAO A и оказывает мягкое тимоаналептическое действие. Обладает нейропротективными и антимутагенными свойствами, улучшает мозговое кровообращение.

Открытые в 1976 г. σ -рецепторы обнаружены в головном и спинном мозге, легких, печени, поджелудочной железе, надпочечниках. Их лигандами в ЦНС служат нейростероиды. В нейронах σ_1 -рецепторы локализованы на мембране ЭПР, окружены фосфолипидами, сфинголипидами и холестерином, транспортируют липидные рафты на клеточную мембрану. Замена поврежденных при стрессе липидов на нативные нормализует функции ионных каналов и рецепторов, включая работу ГАМК_A-бензодиазепинового рецепторного комплекса. Таким образом, σ_1 -рецепторы служат «ремонтным комплектом» клеток.

MT_1 -рецепторы ассоциированы с G-белком и повышают активность фосфо-липазы C. Эти рецепторы участвуют в формировании циркадианных ритмов и обусловленных ими поведенческих реакций. Агонисты MT_1 -рецепторов оказывают противотревожное и тимоаналептическое действие.

MT_3 -рецепторы являются регуляторным доменом хинонредуктазы 2, нейтрализующей токсичные высокореактивные хиноны для защиты клеток от окислительного стресса. Хинонредуктаза 2 также регулирует биоэнергетику.

Этифоксин активирует ГАМК_A-рецепторы (взаимодействует с их β -субъ-единицей), увеличивает число мест связывания бензодиазепинов с рецепторами. Повышает в нейроглии продукцию нейростероидов, активирующих σ_1 -рецепторы.

Производное азапилона буспирон проявляет свойства анксиолитика и антидепрессанта. Не взаимодействует с ГАМК_A-бензодиазепиновым рецеп-

¹ От англ. raft - «плот»; участок мембраны с особым липидным составом, служащий местом фиксации некоторых белков.

² Шапероны способствуют правильной пространственной ориентации синтезируемых белков и образованию их активных центров.

торным комплексом. При тревожных расстройствах активирует пресинаптические 5-НТ_{1A}-рецепторы, что тормозит выделение серотонина и уменьшает функциональную активность серотонинергических нейронов ядер шва и гип-покампа. У больных депрессией, когда нарушена функция серотонинергических синапсов, активирует постсинаптические 5-НТ_{1A}-рецепторы. Блокирует D₂-ауторецепторы дофаминергических нейронов, ускоряет синтез, выделение и метаболический оборот дофамина. Буспирон через 2 нед регулярного приема ослабляет тревогу психотического и пограничного уровня, уменьшает агрессию и дискинезию, возникающую при лечении антипсихотическими средствами и леводопой. Не оказывает седативного действия, не вызывает миорелаксации и лекарственной

зависимости. При коморбидном развитии тревоги и депрессии ценным свойством буспирона является тимоаналептический эффект.

Фармакокинетика

Анксиолитики хорошо всасываются при приеме внутрь, хотя липофильность отдельных средств может отличаться в 50 раз. Участвуют в энтеро-гепатической циркуляции. Связь с белками плазмы составляет 70-99%. Концентрация анксиолитиков в ликворе такая же, как в плазме. Они хорошо проникают через плаценту и в грудное молоко. При биотрансформации бензодиазепиновых анксиолитиков образуются активные метаболиты с длительным периодом полуэлиминации. Хлордiazепоксид и diaзепам подвергаются N-деметилированию. Их общий метаболит - нордазепам. Нордазепам медленно, в течение 40-50 ч, окисляется с образованием активного вещества - оксазепам (используется как анксиолитик и снотворное средство). Алпразолам присоединяет гидроксил к метильной группе в кольце триазола. На последнем этапе оксазепам, α -гидроксипроизводные и лоразепам конъюгируют с глюкуроновой кислотой (рис. 30.1).

Этифоксин метаболизируется в печени с образованием нескольких метаболитов, один из которых, диэтилэтифоксин, оказывает выраженное противотревожное действие.

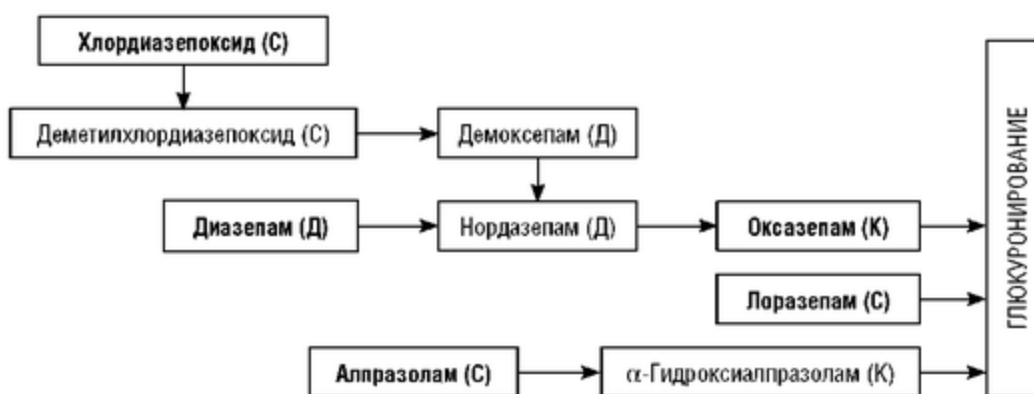


Рис. 30.1. Метаболизм анксиолитиков: К - короткий период полуэлиминации, $T_{1/2} < 6$ ч; С - средний период полуэлиминации, $T_{1/2} = 6-24$ ч; Д - длительный период полуэлиминации, $T_{1/2} > 24$ ч. Жирным шрифтом выделены вещества, применяемые в качестве анксиолитиков и снотворных средств

Буспирон окисляется в печени при участии изоферментов 3A4, 3A5 и 3A7 цитохрома P450 с образованием 1-фенилпиперазина - агониста α_2 -адренорецепторов. Противотревожное действие этого метаболита в 4-5 раз слабее, чем эффект буспирона, но 1-фенилпиперазин оказывает выраженное тимо-аналептическое действие, улучшает сексуальные функции у мужчин и его период полуэлиминации вдвое дольше. 1-Фенилпиперазин подвергается глюкуронированию.

Терапевтический эффект большинства анксиолитиков наступает через 2-4 ч после приема внутрь или внутримышечного введения и продолжается различное время в зависимости от периода полуэлиминации.

Применение анксиолитиков

Анксиолитики применяют по следующим показаниям:

- ▶ острая реакция на стресс (пугающая медицинская процедура, трагическое событие в жизни, катастрофическое бедствие);
- ▶ тревожные расстройства (генерализованное, смешанное тревожно-депрессивное, паническое, простое реактивное, посттравматическое стрессовое, ипохондрия);
- ▶ фобические тревожные (простые, социальные фобии, агорафобия) и обсессивно-компульсивные расстройства;
- ▶ приступы сильной тревоги и агрессии при шизофрении, деперсонализации, тревожно-депрессивном синдроме;

- соматические заболевания, вызванные взаимодействием соматических и психических факторов (кардионевроз, ИБС, аритмия, артериальная гипертензия, головная боль, кожный зуд, язвенная болезнь, синдром раздраженного кишечника, бронхиальная астма, туберкулез);
- невропатическая боль.

Ипохондрия (*hypochondria*, от греч. *hypochondrion* - подреберье; в древности это расстройство связывали с болезнями органов, расположенных в подреберье) проявляется болезненной мнительностью с навязчивыми идеями болезни и неприятными ощущениями в различных областях тела, тревожными опасениями по поводу состояния своего здоровья с обостренным самонаблюдением. При фобии (от греч. *phobos* - страх, боязнь) появляется навязчивый, непреодолимый страх определенных предметов, движений, действий, поступков, ситуаций (например, агорафобия - боязнь открытых пространств). Обсессия (от лат. *obsessio* - блокада, осада) характеризуется произвольным, непреодолимым возникновением чуждых личности больного, обычно неприятных мыслей, представлений, воспоминаний, сомнений, страхов, влечений. Компulsиями (от лат. *compello, compulsus* - принуждать) называют поведение, действия и поступки, возникающие в связи с непреодолимым влечением и совершаемые насильственно. Ко всем этим нарушениям больные относятся критически, осознают их как неприемлемые.

Седативные анксиолитики применяют также для лечения инсомнии, спастичности скелетных мышц, острых психозов (в комбинации с антипсихотическими средствами), абстинентного синдрома, как корректоры акатизии и поздней дискинезии. Диазепам и феназепам* вливают внутривенно для атаралгезии, премедикации и потенцированного наркоза, купирования судорог.

Дневные анксиолитики применяют при тревоге с явлениями апатии и пониженной активности, а также при стрессе у здоровых людей. Фабомотизол эффективен при фобии, простых тревожных и тревожно-астенических расстройствах, меньше улучшает состояние больных при обсессии и ипохондрии. Гидроксизин считают средством выбора для премедикации перед электросудорожной терапией. Этифоксин применяют при рассеянном склерозе и хроническом болевом синдроме, так как он повышает продукцию нейростероидов с противовоспалительными и нейропротективными свойствами, ускоряет регенерацию нервных волокон.

Лечение анксиолитиками обычно продолжается 1-2 мес, но при паническом и генерализованном тревожном расстройстве лечение более длительное. После прекращения терапии анксиолитиками возможен прием антидепрессантов с противотревожным эффектом, антипсихотического средства кветиапина или противосудорожного средства прегабалина.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ АНКСИОЛИТИКОВ

Употребление анксиолитиков вышло из-под контроля врачей и приняло угрожающие масштабы, при этом их применение зачастую мотивировано не столько медицинскими, сколько социальными причинами. Люди, принимающие анксиолитики, утрачивают способность к физиологической адаптации, не могут преодолевать стресс собственными психологическими усилиями. Анксиолитики не относятся к средствам домашней аптечки, их должен назначать врач по строгим показаниям с учетом индивидуального психического статуса больного.

Длительный прием анксиолитиков, особенно седативной группы, сопровождается появлением побочных эффектов. Возникают утомляемость, сонливость, головокружение, головная боль, мышечная слабость, антероградная амнезия (сохраняется долговременная память), депрессия, повышается внутриглазное давление, нарушаются зрительная аккомодация, концентрация внимания и координация движений. Нередко люди, принимающие анксиолитики, жалуются на плохой аппетит, тошноту, диарею, желтуху, половую дисфункцию, у них учащаются эпизоды обструктивного ночного апноэ-гипопноэ. У пожилых людей седативные анксиолитики могут вызывать спутанность сознания, ночные блуждания, атаксию, псевдодеменцию.

Описана парадоксальная реакция на анксиолитики: повышенная возбудимость, агрессия, инсомния, галлюцинации, тремор, падения. Парадоксальная реакция чаще возникает у пожилых людей и больных алкоголизмом.

Многие анксиолитики обладают тератогенными свойствами - вызывают расщелины губы, нёба, угнетение дыхания и артериальную гипотензию у плода.

ОТРАВЛЕНИЕ АНКСИОЛИТИКАМИ

Анксиолитики отличаются большой широтой терапевтического действия, отравление редко приводит к смерти пострадавшего. Клиническая картина и

терапия при остром отравлении анксиолитиками такие же, как при отравлении снотворными средствами группы бензодиазепа (см. главу 23).

При регулярном приеме в течение 6 мес анксиолитиков группы бензодиазепа появляется серьезная опасность психической и физической зависимости. Наркомания характеризуется стремлением к приему не определенного средства, а любого вещества бензодиазепиновой структуры. Чаще наркоманию вызывают алпразолам, диазепам, лоразепам. Группу риска составляют люди, которые боятся, что отмена анксиолитика ухудшит здоровье. Страх приводит к появлению соматических симптомов тревоги. Анксиолитики представляются как единственный путь контроля тревоги, другие стратегии ее преодоления не рассматриваются.

Через 3-4 дня после прекращения приема анксиолитика бензодиазепиновой группы у людей с зависимостью развивается абстинентный синдром. Он обусловлен гипофункцией ГАМК-ергической системы. Симптомы абстиненции - раздражительность, тревога, психомоторное возбуждение, подавленное настроение, инсомния, кошмарные сновидения, головокружение, тахикардия, снижение АД, анорексия, тошнота. При отмене средств короткого действия возможны обостренная чувствительность к звукам и свету, бред, галлюцинации, паника, деперсонализация, мышечное напряжение, тремор, судороги. Фабомотизол, гидроксизин и буспирон не вызывают зависимости и менее опасны при длительном применении.

Анксиолитики противопоказаны при наркомании в анамнезе, дыхательной недостаточности, нарушении дыхания во сне, миастении, глаукоме, беременности, грудном вскармливании, в детском возрасте. Их назначают с осторожностью при предрасположенности к зависимости от психоактивных веществ, холестатическом гепатите, почечной недостаточности, органических поражениях головного мозга, обструктивных заболеваниях легких, депрессии. Тофи-зопам не применяют при психомоторном возбуждении, повышенной раздражительности и агрессивности.

Глава 31 СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

Седативные (от лат. *sedatio* - успокоение) средства усиливают процессы торможения в коре больших полушарий и оказывают общее успокаивающее действие. Облегчают наступление естественного сна, не вызывают миорелаксации, атаксии, психической и физической зависимости. Потенцируют эффекты анальгетиков, снотворных и других нейротропных средств с седативным эффектом.

Несмотря на разнообразие современных анксиолитиков, врачи продолжают назначать седативные средства для терапии тревожных состояний в амбулаторной практике в связи с их хорошей переносимостью и отсутствием опасных побочных эффектов.

В норме высшая нервная деятельность протекает в условиях равновесия процессов возбуждения и торможения. Работоспособность коры больших полушарий зависит от силы и подвижности этих процессов. Превышение естественного предела силы, уравновешенности и подвижности вызывает тревогу. Как правило, тревога появляется на фоне ослабления процесса торможения или усиления процесса возбуждения.

БРОМИДЫ

Натрия и калия бромиды применяют с 1826 г. Их действующий компонент - анион брома. Недиссоциирующие органические соединения брома не обладают седативными свойствами.

Соли брома представляют собой гигроскопичные порошки, при приеме внутрь оказывают сильное раздражающее действие на слизистую оболочку желудка и кишечника, поэтому их применяют в форме микстур с обволакивающими средствами.

Механизм седативного действия бромидов установили Иван Петрович Павлов и его ученики методом условных рефлексов. В докторской диссертации сотрудника И.П. Павлова И.П. Никифоровского (1910) показано, что бромиды ускоряют угасание условных рефлексов, основанных на процессе возбуждения, облегчают выработку тормозящих условных рефлексов, улучшают дифференцировку возбуждающих и тормозящих раздражителей. Таким образом, бромиды усиливают торможение в коре больших полушарий.

Дальнейшие исследования по выяснению механизма седативного действия бромидов И.П. Павлов выполнил на собаках, пострадавших от наводнения в Ленинграде в 1924 г. У животных, спасенных из залитых водой помещений, оказались нарушенными прочно выработанные условные рефлексы, утратилась дифференцировка

тормозящих и возбуждающих раздражителей: тормозящие раздражители стали вызывать возбуждение. Бромиды в индивидуальных дозах быстро восстанавливали у этих собак условно-рефлекторную деятельность. При сильном типе высшей нервной деятельности требовались большие дозы, при слабом - малые дозы.

Соли брома в больших дозах усиливают торможение в двигательных зонах коры больших полушарий и оказывают противосудорожное действие при эпилепсии. При насыщении плазмы примерно на 60% общего содержания хлоридов бромиды вызывают сон, глубокое угнетение дыхательного центра и кому. Точный механизм действия бромидов не установлен. Вероятно, анионы брома вытесняют анионы хлора из межклеточной жидкости в головном мозге.

Бромиды хорошо всасываются из кишечника, создают высокую концентрацию в плазме и межклеточной жидкости, плохо проникают в клетки. Концентрация аниона брома в головном мозге в 3-4 раза меньше, чем в плазме. Бромиды выводятся с мочой, значительно кумулируют. При реабсорбции в почечных канальцах анионы брома и хлора конкурируют. Небольшая часть дозы бромидов выделяется из организма слезными, потовыми, бронхиальными, слюнными железами, при этом из-за раздражающего действия усиливается секреторная функция желез.

Натрия и калия бромиды назначают при тревожных состояниях. Дозу подбирают индивидуально. При сильном типе высшей нервной деятельности бромиды назначают в дозе 0,1-1 г, при слабом - в дозе 0,01-0,1 г 3-4 раза в сутки. Терапевтический эффект бромидов появляется только через 2-3 сут регулярного приема и сохраняется несколько дней после отмены. Длительность курса лечения составляет 2-3 нед.

Симптомы хронического отравления бромидами (бромизм): сонливость, ухудшение памяти, зрительные галлюцинации, бред, тремор век, языка, кистей рук, расстройства речи. Бромиды вследствие раздражающего действия на путях выведения могут вызывать конъюнктивит, насморк, бронхит, болезненные кровоточащие гнойные угревые высыпания на коже (бромодерма).

При первых симптомах интоксикации бромиды отменяют. Их элиминацию можно ускорить приемом 3-4 л жидкости с 5-10 г поваренной соли в сутки. В первичной моче реабсорбция хлоридов преобладает над реабсорбцией бромидов, что повышает их выведение.

РАСТИТЕЛЬНЫЕ СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

В медицинской практике используют препараты валерианы, пустырника, мяты перечной, Melissa лекарственной, хмеля.

Препараты валерианы

Валериана лекарственная (*Valeriana officinalis*, по названию местности Валерия в Паннонии на территории современной Венгрии) содержит в корнях и корневищах 0,5-2% эфирного масла (борнеоловый эфир изовалериановой кислоты). В растении присутствуют также алкалоиды, сапонины, гликозиды валерозиды, валериановая кислота.

О влиянии препаратов валерианы на высшую нервную деятельность было известно в глубокой древности. Греческий врач Диоскорид (I в. н.э.) в сочинении «О лекарственных средствах» описал валериану как средство, способное «управлять мыслями». В Средние века считали, что валериана приносит благодущие, согласие и спокойствие.

Препараты валерианы оказывают местное, рефлекторное и резорбтивное действие. Рефлексы формируются в ответ на раздражение окончаний чувствительных нервов в ротовой и носовой полостях. Раздражение вызывают вкус и запах валерианы.

Препараты валерианы оказывают нейропротективное, ноотропное и тимо-аналептическое действие, облегчают засыпание, удлиняют сон, улучшают его качество, потенцируют действие снотворных средств и анксиолитиков.

Препараты валерианы усиливают в коре больших полушарий процессы торможения и возбуждения, их эффект можно сравнить с действием комбинации бромидов и психостимулятора кофеина. В больших дозах препараты валерианы угнетают ретикулярную формацию среднего мозга. Биологически активные вещества валерианы активируют тормозящие A_1 -рецепторы аде-нозина и бензодиазепиновые рецепторы, повышают выделение и ослабляют нейрональный захват ГАМК.

Клиническое значение имеет также влияние препаратов валерианы на сердечно-сосудистую систему. Они усиливают сердечные сокращения, препятствуют развитию тахикардии и аритмии, расширяют коронарные сосуды и улучшают кровоснабжение сердца, уменьшают АД за счет миотропного спазмолитического действия на артериолы.

Валерианы лекарственной корневища с корнями применяют при кратковременных умеренных тревожных расстройствах, нетяжелой инсомнии, сердечно-сосудистых заболеваниях (кардионеврозе, стабильной стенокардии, артериальной гипертензии), климактерических расстройствах, заболеваниях органов пищеварения, сопровождающихся спастической болью.

Оптимальная лекарственная форма - настой валерианы лекарственной корневищ с корнями, приготовленный из 6-10 г порошка на стакан воды. Настой принимают по 1-2 столовые ложки в течение дня. Дозу увеличивают в то время суток, когда больной испытывает наибольшее волнение. Настойка валерианы лекарственной корневищ с корнями и густой экстракт валерианы* в таблетках удобны для быстрого приема. Седативный эффект препаратов валерианы проявляется через 15-20 мин, длительность курса терапии - 10 дней. Препараты валерианы не кумулируют.

Валериана входит в состав комбинированных седативных средств. Это:

- ▶ валокордин*, корвалол* (этилбромизовалерианат, фенобарбитал, мяты перечной листьев масло);
- ▶ валокормид* (настойки валерианы, ландыша, красавки, натрия бромид, рацементол);
- ▶ валосердин* (этилбромизовалерианат, фенобарбитал, мяты перечной листьев масло, душицы обыкновенной семян масло);
- ▶ ново-пассит* (экстракты валерианы, боярышника, зверобоя, хмеля, пассифлоры и других растений);
- ▶ персен* (экстракты валерианы корневищ, Melissa лекарственной травы и мяты перечной листьев).

Препараты валерианы хорошо переносятся, их длительный прием не сопровождается вялостью, заторможенностью, нарушением памяти, внимания, координации движений. У небольшой части пациентов препараты валерианы вызывают яркие сновидения.

Препараты пустырника

Пустырник пятилопастный (*Leonurus quinquelobatus*) и сердечный (*Leonurus cardiaca*) содержит алкалоид леонуриин, флавоноидный гликозид, сапонины. Препараты пустырника впервые изучены и предложены как седативные средства заведующим кафедрой фармакологии Томского медицинского института Николаем Васильевичем Вершининым.

Седативное действие травы пустырника вдвое сильнее, чем эффекты валерианы. Препараты пустырника усиливают сердечные сокращения, препятствуют развитию тахикардии и аритмии, расширяют коронарные сосуды и периферические артериолы, уменьшают АД при артериальной гипертензии.

Препараты **пустырника травы** в форме настоя и настойки назначают при тревожных состояниях, инсомнии, тиреотоксикозе, кардионеврозе, миокардите, стенокардии, на ранних стадиях артериальной гипертензии.

Глава 32 АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Антидепрессанты оказывают тимоаналептическое действие (от греч. *thymos* - душа, настроение; *ana* - приставка, обозначающая движение вверх; *lepticos* - способный воспринимать): улучшают патологически измененное настроение, возвращают утраченный интерес к жизни и оптимизм, увеличивают активность у больных депрессией. Антидепрессанты применяют как при типичных вариантах депрессии, так и при маскированных и соматизированных депрессиях.

Депрессивная симптоматика возникает при биполярном аффективном расстройстве (биполярной депрессии), тяжелых психических травмах, связанных с неудачами в семейной жизни и на службе, крушением жизненных надежд (фрустрацией), непреодолимыми трудностями, трагическими событиями. Депрессия характерна также для умственного переутомления, злоупотребления антипсихотическими средствами, анксиолитиками, алкоголем. Причиной депрессии могут стать тяжелые соматические заболевания: сахарный диабет и другие эндокринные нарушения, инфаркт миокарда, ХСН, аритмия, язвенная болезнь, бронхиальная астма, ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит, злокачественная опухоль. Депрессия, возникшая непосредственно после инфаркта миокарда, увеличивает риск смерти больного в 3,5 раза.

Основным симптомом депрессии является немотивированная тоска в течение не менее двух недель вне зависимости от ситуации. Тоска выражается по-разному - от чувства скуки и грусти до ангедонии (невозможности получать удовольствие), драматического ощущения безысходности, социального и психологического тупика. У больных появляются пессимизм в оценке своих способностей и будущего, мысли о собственной неполноценности и никчемности, идея вины перед окружающими.

Для астенодепрессивного синдрома (заторможенной, апато-анергической депрессии) характерны депрессия, апатия, инертность, повышенная утомляемость, ухудшение мыслительной деятельности, двигательная заторможенность. Тревожно-депрессивный синдром (тревожная депрессия) проявляется депрессией на фоне ворчливости, эмоциональной взрывчатости, злобы, страха, наплывов тревожных мыслей с чувством неопределенной опасности, грядущего несчастья или даже катастрофы. Возможны панические атаки. При тревожной депрессии повышен риск суицидальных актов.

При депрессии в эмоциональных центрах лимбической системы (гиппо-кампе, амигдале) и префронтальной коре уменьшается содержание моноаминов - серотонина и норадреналина. Моноаминергические пути регулируют настроение, когнитивные функции, хронобиологические ритмы. Гиппо-камп контролирует настроение, обучение, память, концентрацию внимания.

Амигдала отвечает за эмоциональный контроль, префронтальная кора - за настроение, память, принятие решений и инициативу.

У больных депрессией нарушается нейропластичность структур головного мозга, регулирующих настроение и другие эмоции. Под нейропластичностью понимают способность головного мозга поддерживать равновесие между образованием новых нервных клеток и их апоптозом. При депрессии в гиппо-кампе, амигдале и префронтальной коре подавляется образование нейронов и нейроглии из стволовых клеток, атрофируются нейроны. Эти морфологические нарушения вызваны эксайтотоксическим действием глутаминовой кислоты (при участии NMDA-рецепторов), а также дефицитом ГАМК и нейро-трофических факторов.

Открытие антидепрессантов произошло случайно, при этом ведущую роль играла интуиция исследователей, а не знание патогенеза депрессии и механизмов действия лекарственных средств. В 1951 г. при лечении туберкулеза новыми средствами группы гидразидов изоникотиновой кислоты - изониазидом и его изопропильным аналогом ипрониазидом - настроение у больных улучшалось гораздо раньше, чем проходили симптомы основного заболевания. Испытание ипрониазида в психиатрической практике (1957) показало аналогичное стимулирующее действие на пациентов с психической депрессией и астенией. В основе тимоаналептического эффекта ипрониазида лежит необратимое ингибирование MAO головного мозга. Вскоре были созданы другие антидепрессанты - необратимые ингибиторы MAO - трансамин, индопан, ниаламид. В настоящее время их не применяют из-за опасных побочных эффектов. При приеме необратимых ингибиторов MAO на фоне употребления продуктов, богатых тирамином¹, может развиваться тираминовый синдром («сырный криз»). Он

проявляется артериальной гипертензией, тахикардией, аритмией, повышением температуры тела, увеличением внутриглазного давления, опасностью развития инфаркта миокарда и судорог. В норме тирамин, поступающий с пищей и образуемый кишечной микрофлорой, инактивируется под влиянием MAO A кишечника и печени. При приеме ингибиторов MAO тирамин поступает в системный кровоток и действует как адrenomиметик.

В 1958 г. швейцарский ученый Роланд Кун открыл тимоаналептический эффект имипрамина, предложенного первоначально в качестве антипсихотического средства. В 1970-х годах появились антидепрессанты - обратимые ингибиторы MAO A и СИОЗС.

Значительный вклад в создание антидепрессантов внесли отечественные фармакологи. Синтез оригинальных лекарственных средств этой группы был начат еще в 1950-х годах. На заре эры психофармакологии во Всесоюзном химико-фармацевтическом институте Михаил Давыдович Машковский создал индопан, пипофезин и пирлиндол. Сегодня антидепрессанты - один из наиболее быстро развивающихся классов лекарственных средств.

Антидепрессанты улучшают синаптическую передачу, так как повышают содержание и эффекты серотонина и норадреналина в синапсах гиппокампа, амигдалы и префронтальной коры:

► нарушают нейрональный (обратный) захват серотонина и норадреналина в пресинаптические окончания;

► обратимо ингибируют MAO;

¹ Авокадо, бананы, бобы, вино, изюм, инжир, йогурт, копченое мясо, копченая сельдь, кофе, лосось, печень, пиво, сметана, соя, сыр, шоколад.

► увеличивают выделение серотонина и норадреналина из пресинаптических депо.

Антидепрессанты также активируют МТ-рецепторы, нейрогенез и реконструкцию синапсов, защищают нейроны от апоптоза, увеличивают продукцию нейротрофических факторов.

Характеристика антидепрессантов, их действие на синаптические процессы в ЦНС и эффекты приведены в табл. 32.1, 32.2.

Таблица 32.1. Антидепрессанты

Лекарственное средство	Действие на медиаторы	Стимулирующий эффект	Седативный и противотревожный эффект	Антихолинергический эффект
<i>Неселективные ингибиторы захвата моноаминов</i>				
<i>Трициклические антидепрессанты</i>				
Имипрамин	С, НА	++	+	+
Кломипрамин	С, НА, Д	+	+	++
Пипофезин	С, НА	++	+	-
Амитриптилин	С, НА	-	+++	+++
<i>Тетрациклические антидепрессанты</i>				
Мапротилин	НА, (С)	-	+	+

Миансерин	НА, (С)	-	+++	-
<i>Бициклические антидепрессанты</i>				
Дулоксетин	С, НА	-	+	-
<i>Фенилэтиламины</i>				
Венлафаксин	С, НА, Д	+	+	-
<i>Карбоксамиды</i>				
Милнаципран	НА, С	++	-	-
<i>Селективные ингибиторы захвата серотонина</i>				
Вортиоксетин	С	-	-	-
Пароксетин	С	-	+	+
Сертралин	С	-	-	-
Тразодон	С	-	+	-
Флувоксамин	С	-	+	-
Флуоксетин	С	++	-	-
Циталопрам	С	-	-	-
Эсциталопрам	С	-	-	-
Лекарственное средство	Действие на медиаторы	Стимулирующий эффект	Седативный и противотревожный эффекты	Антихолинергический эффект
<i>Обратимые ингибиторы моноаминоксидазы</i>				
Пирлиндол	С, НА	++	++	-
<i>Атипичные антидепрессанты</i>				
Агомелатин	МТ, С	-	+	-
Миртазапин	С, НА	-	++	-

Тианептин	С	-	+	-

Примечание: С - серотонин; НА - норадреналин; Д - дофамин; МТ - мелатонин; «+...+++» - степень выраженности эффекта; «-» - отсутствие эффекта.

Таблица 32.2. Фармакологические свойства антидепрессантов и их клинические эффекты

Фармакологические свойства	Клинические эффекты
Блокада нейронального захвата серотонина (пароксетин > сертралин > кломипрамин > флувоксамин > флуоксетин > амитриптилин > имипрамин)	Главные: тимоаналептическое действие, ослабление фобии, агрессивности, влечения к алкоголю и табаку. Побочные: анорексия, тошнота, рвота, диарея, головная боль, нарушения сна
Блокада нейронального захвата норадреналина(мапротилин > имипрамин > амитриптилин > кломипрамин)	Главные: тимоаналептическое действие (уменьшение тоски, психомоторная заторможенность, паники. Побочные: тремор, тахикардия
Блокада нейронального захвата дофамина (кломипрамин > венлафаксин)	Главные: противопаркинсоническое действие. Побочные: психомоторное возбуждение, бред и галлюцинации
Блокада м-холинорецепторов (амитриптилин > кломипрамин > имипрамин > пароксетин)	Главные: противотревожное действие, улучшение сна. Побочные: нарушение зрения, анти-холинергический делирий у пожилых людей, расширение зрачков, диплопия, сухость во рту, тахикардия, запор, задержка мочеиспускания
Блокада H ₁ -рецепторов (амитриптилин > миансерин > мапро-тилин > миртазапин)	Главные: противотревожное действие. Побочные: сонливость, спутанность сознания, повышение аппетита и массы тела, уменьшение артериального давления
Блокада α-адренорецепторов (тразодон > амитриптилин > имипрамин)	Побочные: седативный эффект, сонливость, ортостатическая гипотензия
Блокада D ₂ -рецепторов (кломипрамин)	Главные: ослабление бреда и галлюцинаций. Побочные: экстрапирамидные нарушения, секреция пролактина, нарушение половой функции у мужчин
Фармакологические свойства	Клинические эффекты
Блокада 5-HT ₂ -рецепторов (мир-тазапин > тразодон > миансе-рин > амитриптилин)	Главные: тимоаналептическое и противотревожное действие, улучшение сна. Побочные: увеличение массы тела, уменьшение артериального давления
Активация опиоидных рецепторов (циталопрам)	Главные: анальгезия. Побочные: лекарственная зависимость
Активация МТ ₁ - и МТ ₂ -рецеп-торов мелатонина (агомелатин)	Главные: тимоаналептическое действие, нормализация цирка-дианных ритмов

Таблица 32.3. Группы антидепрессантов по выраженности дополнительных свойств

Антидепрессанты с противотревожным и седативным действием	Антидепрессанты с психостимулирующим действием	Антидепрессанты с анорексигенным действием
Амитриптилин	Имипрамин	Вортиоксетин

Венлафаксин	Милнаципрам	Сертралин
Дулоксетин	Пипофезин	Циталопрам
Мапротилин	Флуоксетин	Эсциталопрам
Миансерин		
Миртазапин		
Пароксетин		
Тианептин		
Тразодон		
Флувоксамин		

Решающим фактором при выборе антидепрессанта является точная квалификация ведущего психопатологического синдрома. При тревожной депрессии назначают антидепрессанты с седативными и противотревожными свойствами, при заторможенной депрессии применяют антидепрессанты с психостимулирующим эффектом (табл. 32.3). Несоблюдение этого элементарного правила ухудшает результаты тимоаналептической терапии и даже приводит к утяжелению состояния больных.

ИНГИБИТОРЫ НЕЙРОНАЛЬНОГО (ОБРАТНОГО) ЗАХВАТА МОНОАМИНОВ

Ингибиторы нейронального (обратного) захвата нарушают транспорт серо-тонина и норадреналина через пресинаптическую мембрану либо подавляют транспорт только одного из этих медиаторов.

Неселективные ингибиторы нейронального (обратного) захвата моноаминов

Ингибиторы обратного захвата моноаминов оказывают тимоаналептическое действие: создают у больных депрессией хорошее, ровное настроение, возвращают оптимизм, восстанавливают жизненные цели, уменьшают чувство безнадежности и суицидальные мысли. Настроение улучшается через 7-15 дней курсового приема, выраженный эффект наступает спустя 4-6 нед.

Тимоаналептическое действие обусловлено блокадой транспортеров серото-нина и норадреналина на пресинаптической мембране и нарушением поступления нейромедиаторов в пресинаптические окончания. Медиаторы остаются в синаптической щели и активируют 5-НТ-рецепторы и адренорецепторы. Мапротилин и миансерин преимущественно тормозят обратный захват норадреналина, кломипрамин в 5 раз сильнее нарушает обратный захват серото-нина, чем норадреналина.

Трициклические и тетрациклические антидепрессанты обладают мульти-таргетным (мультирецепторным) действием. Они наряду с ингибированием обратного захвата серотонина и норадреналина блокируют м-холинорецепторы, α -адренорецепторы, 5-НТ- и H_1 -рецепторы.

Дополнительные эффекты антидепрессантов - психостимулирующий, противотревожный и седативный. Психостимулирующее действие обусловлено торможением обратного захвата норадреналина, наступает спустя 5-7 сут после начала терапии и направлено на оживление психомоторики, восстановление мотивационной сферы, инициативности, повышение умственной и физической работоспособности.

Противотревожное и седативное действие проявляется уменьшением страха, тревоги и беспокойства, обусловлено блокадой в ретикулярной формации м-холинорецепторов, α -адренорецепторов и H_1 -рецепторов.

Антидепрессанты оказывают анальгетическое, гипотермическое и проти-ворвотное действие. В развитии анальгезии участвуют серотонинергическая и адренергическая антиноцицептивные системы. Антидепрессанты ослабляют негативный эмоциональный компонент болевого переживания. Их назначают при хронических болевых синдромах, осложненных депрессией.

Трициклические и тетрациклические антидепрессанты. Трициклические антидепрессанты являются производными дибензазепина или дибензоцикло-гептадиена. Дибензазепиновый (иминодибензильный) гетероцикл отличается от фенотиазина заменой атома серы на этиленовый мостик ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$). К атому азота дибензазепина присоединена боковая аминоалкильная цепь. Первый представитель этой группы - имипрамин - стал родоначальником класса антидепрессантов.

Производные дибензоциклогептадиена (амитриптилин) близки по химическому строению к антипсихотическим средствам группы тиоксанта. У амитриптилина и мапротилина боковая аминоалкильная цепь присоединена двойной связью к атому углерода. Тетрациклический антидепрессант мапро-тилин имеет этиленовый мостик между двумя атомами углерода центрального

бензольного кольца. В структуре тетрациклического антидепрессанта миансе-рина боковая цепь отсутствует.

Имипрамин оказывает тимоаналептический и регулирующий эффекты. При астенодепрессивном синдроме он действует как психостимулятор, при тревожно-депрессивном синдроме оказывает противотревожное и седативное действие. Имипрамин наиболее эффективен при депрессии в сочетании с астенией, его назначают в первой половине дня. Слабо блокирует периферические м-холинорецепторы.

Пипофезин близок по психотропной активности к имипрамину, но не блокирует м-холинорецепторы. Применяют для лечения депрессии независимо от сопутствующих симптомов (астении, тревоги).

Амитриптилин представляет собой антидепрессант с седативными и анальгетическими свойствами, подавляет депрессивный бред. Блокирует м-холинорецепторы в ЦНС и периферических холинергических синапсах, а также α -адренорецепторы, 5-HT₂- и H₁-рецепторы. Амитриптилин назначают больным с тяжелым тревожно-депрессивным синдромом и при депрессии, требующей госпитализации в психиатрический стационар.

Трициклические антидепрессанты хорошо всасываются при приеме внутрь. Биодоступность имипрамина составляет 22-77%, амитриптилина - 30-60%. При блокаде м-холинорецепторов нарушается эвакуаторная функция желудка и замедляется поступление антидепрессантов в кровь. Больным, страдающим анорексией, антидепрессанты вводят внутримышечно. Антидепрессанты в значительной степени (85-95%) связываются с белками плазмы, концентрация свободного вещества может отличаться у отдельных больных в 10-30 раз.

Антидепрессанты подвергаются N-деметилованию при участии изофермента 2D6 с последующим дополнительным окислением и глюкуронированием. Демети-лированные метаболиты имипрамина и амитриптилина оказывают тимоаналептическое действие, элиминируются медленнее исходных лекарственных средств. Период полуэлиминации антидепрессантов составляет 7-10 дней.

При применении трициклических антидепрессантов возникают побочные эффекты.

► Нарушения со стороны ЦНС: головная боль, беспокойство, тревога, спутанность сознания, дезориентация, бред, галлюцинации, ночные кошмары, атаксия, тремор, парестезия.

► Кардиотоксическое действие: ослабление сердечных сокращений, тахикардия, аритмия (нарушаются вход Na^+ в волокна Пуркинье, биоэнергетика сердечной мышцы, усиливается действие норадреналина на β -адренорецепторы).

► Ортостатическая гипотензия из-за блокады периферических α -адрено-рецепторов.

► Периферическое м-холиноблокирующее действие: расширение зрачков, повышение внутриглазного давления, ослабление зрительной аккомодации, сухость во рту, угнетение перистальтики кишечника, расслабление мочевого пузыря.

Трициклические антидепрессанты при длительном назначении в больших дозах могут вызывать агранулоцитоз, тромбоцитопению, холестатическую

желтуху, увеличивают массу тела. Последний эффект обусловлен блокадой H_1 -рецепторов гипоталамуса, что ведет к повышению аппетита. У мужчин возможно нарушение половых функций.

Побочные эффекты чаще возникают у пожилых больных. Пожилые люди чаще страдают депрессией, а подбор антидепрессантов для них затруднен из-за сопутствующих заболеваний: глаукомы, запора, доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Больные соматизированной депрессией переносят антидепрессанты хуже, чем пациенты с биполярным аффективным расстройством. Дозы антидепрессантов у таких больных приходится уменьшать в 2-3 раза.

Трициклические антидепрессанты противопоказаны при эпилепсии, аритмии, атриовентрикулярной блокаде, миокардите, ХСН в стадии декомпенсации, артериальной гипотензии, выраженном атеросклерозе, тиреотоксикозе, декомпенсированном сахарном диабете, заболеваниях кроветворных органов, печени, почек, грудном вскармливании. Осторожное применение при беременности допустимо, если польза от лечения для матери выше риска неблагоприятного действия на плод. Средства этой группы (за исключением пипофезина) не назначают при глаукоме, тяжелых запорах, паралитической непроходимости кишечника, доброкачественной гиперплазии предстательной железы. На фоне антидепрессивной терапии необходимо воздерживаться от приема алкоголя и потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания и скорости реакций.

Тетрациклические антидепрессанты мапротилин и миансерин преимущественно нарушают обратный захват норадреналина. Мапротилин слабо блокирует m -холинорецепторы, α -адренорецепторы и H_1 -рецепторы, миансерин - 5-HT-рецепторы, α -адренорецепторы и H_1 -рецепторы. Оба антидепрессанта оказывают тимоаналептическое, противотревожное и седативное действие. Их применяют при тревожной депрессии. Мапротилин может вызывать клонико-тонические судороги и паркинсонизм, миансерин - угнетение кроветворения, боль в суставах, неадекватную секрецию АДГ, гинекомастию.

Антидепрессанты другого химического строения. Дулоксетин сбалансированно блокирует обратный захват серотонина и норадреналина, венлафаксин в малых дозах тормозит обратный захват только серотонина, по мере увеличения дозы нарушает захват норадреналина и затем - дофамина. Оба антидепрессанта прямо не влияют на циторецепторы, оказывают тимоаналептическое действие через неделю терапии. Для дулоксетина и венлафаксина характерны выраженные противотревожный и анальгетический эффекты. Их применяют при тревожной депрессии, генерализованном тревожном расстройстве, сома-тизированной депрессии с болевым синдромом, хронической головной боли. В редких случаях дулоксетин вызывает тошноту, венлафаксин в больших дозах повышает АД, создает опасность синусовой тахикардии, нарушает эякуляцию.

Милнаципран в равной степени тормозит обратный захват серотонина и норадреналина, в больших дозах блокирует NMDA-рецепторы. Оказывает тимоаналептическое действие с психостимулирующим компонентом, ослабляет невропатическую боль. Применяется при астенодепрессивном синдроме. Может вызывать тревогу, инсомнию, тремор, тахикардию, расстройства мочеиспускания, повышает или уменьшает АД.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Антидепрессанты этой группы селективно блокируют транспортер серотонина 5-HTT на пресинаптической мембране и нарушают обратный захват серотонина без значительного влияния на обратный транспорт норадреналина и дофамина. В области 5-HT-рецепторов возрастает содержание только серотонина. Некоторые СИОЗС активируют σ_1 -рецепторы и увеличивают в головном мозге содержание их агонистов - нейростероидов. При активации

σ_1 -рецепторов повышается выделение серотонина, продукция нейротрофических факторов, ускоряется рост аксонов. СИОЗС оказывают анальгетическое действие. Они эффективны при всех видах депрессии, в том числе соматизированной. Их применяют также при генерализованном тревожном расстройстве, панических состояниях, социальной фобии, агрессии, компульсивном поведении, наркомании. Тимоаналептическое действие наступает через

2- 3 нед после начала приема. Отсроченный эффект обусловлен активацией пресинаптических 5-HT_{1A}-рецепторов, тормозящих выделение серотонина. Эти рецепторы через три недели терапии десенсибилизируются, напротив, чувствительность постсинаптических рецепторов возрастает.

Флувоксамин и **пароксетин** оказывают противотревожный эффект, их применяют при тревожной депрессии и тревожно-фобических расстройствах. **Тразодон** оказывает противотревожное и седативное действие, уменьшает зависимость от бензодиазепиновых анксиолитиков. **Флуоксетин** как антидепрессант со свойствами психостимулятора показан при заторможенной депрессии и нервной булимии¹. **Вортиоксетин**, **сертралин**, **циталопрам** и его S-энантиомер **эсциталопрам** отличаются селективным тимоаналептическим влиянием. Вортиоксетин прямо активирует 5-HT₁-рецепторы, циталопрам активирует опи-оидные рецепторы.

Многие СИОЗС при участии изоферментов 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 образуют N- и S-деметилованные метаболиты. Период их полуэлиминации составляет от 10 до 72 ч. Длительный период полуэлиминации, с одной стороны, благоприятствует наступлению клинического эффекта у недисциплинированных больных, плохо соблюдающих назначенный режим терапии, но, с другой стороны, способствует персистенции побочных эффектов. Тразодон имеет короткий период полуэлиминации (3-9 ч), хотя образует активный метаболит хлорофенилпиперазин.

СИОЗС не нарушают деятельности сердечно-сосудистой системы, за исключением пароксетина, не блокируют м-холинорецепторы. Увеличивают массу тела. Флувоксамин и вортиоксетин могут вызывать сонливость, анорексию, запор. При приеме флуоксетина возможны головокружение, расстройства сна, акатизия, при лечении сертралином - головокружение, инсомния, диспепсия. У 25-80% больных антидепрессанты вызывают сексуальные расстройства². Флуоксетин и пароксетин ингибируют изоферменты 2D6 и 3A4, флувоксамин ингибирует изоферменты 1A2, 2C9, 2C19 и 3A4, сертралин - изофермент 2D6.

¹ Булимия (от греч. *bus* - бык, *limos* - голод) - патологическое, резко усиленное чувство голода.

² Акатизия, инсомния и сексуальные нарушения обусловлены активацией 5-HT₂-рецепторов, диспепсические нарушения - активацией 5-HT₃-рецепторов.

Тразодон может вызывать головокружение, сонливость, аритмию, ортостатическую гипотензию (блокирует α₁-адренорецепторы), диспепсические расстройства, лейкопению, не нарушает сексуальные функции (показан при эректильной дисфункции у больных депрессией).

ОБРАТИМЫЕ ИНГИБИТОРЫ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ

Известны два изофермента МАО. МАО А катализирует окислительное дез-аминирование серотонина, норадреналина и адреналина. Изофермент МАО В инактивирует фенилэтиламин и некоторые другие биогенные амины. Субстратами для обоих изоферментов служат дофамин, тирамин и триптамин.

МАО А функционирует в нейронах, слизистой оболочке кишечника и печени. Изофермент пищеварительного тракта окисляет фенилаланин, тирозин и тирамин пищи. МАО В активна исключительно в астроцитах.

Антидепрессант тетрациклической структуры **пирлиндол** обратимо ингибирует МАО А только в ЦНС, не влияет на фермент кишечника и печени. Он замедляет инактивацию серотонина и норадреналина, вызывает накопление этих нейромедиаторов и потенцирует их активирующее влияние на рецепторы в лимбической системе, гипоталамусе, ретикулярной формации и префронтальной коре. После отмены пирлиндола активность МАО полностью восстанавливается через 24 ч.

Пирлиндол оказывает тимоаналептическое действие с регулирующим компонентом через 2-3 нед постоянного приема. При астенодепрессивном синдроме он в малых дозах действует как психостимулятор, при тревожной депрессии проявляет в больших дозах противотревожные свойства. Улучшает когнитивные функции. Применяется при депрессии легкой и средней степеней тяжести, включая атипичные формы с соматической, панической и обсессивно-фобической симптоматикой. Пирлиндол включают в комплексную терапию болезни Альцгеймера и других инволюционных нарушений психики.

Пирлиндол обычно хорошо переносится больными, лишь в редких случаях вызывает головокружение, тремор, тахикардию, тошноту, потливость. Противопоказан при острых воспалительных заболеваниях печени, почек, болезнях кроветворной системы, эпилепсии, беременности, грудном вскармливании, детям до 12 лет.

Комбинированное назначение неселективных ингибиторов нейронального захвата моноаминов и ингибиторов МАО недопустимо вследствие опасности симпатoadреналового криза (судороги, гипертермия, кома). Комбинированный прием СИОЗС и ингибиторов МАО приводит к серотониновому кризу. Он проявляется делирием, повышением температуры тела, нарушениями зрения, артериальной гипертензией, мышечной ригидностью, миоклонией, рабдомиолизом, диспепсическими расстройствами. Эти побочные эффекты могут приводить к смерти из-за резкого повышения содержания норадреналина и серотонина в головном мозге и периферических тканях. При переходе с лечения ингибиторами обратного захвата моноаминов на прием ингибиторов МАО необходим перерыв 3-7 сут, переход в обратном направлении требует соблюдения интервала 2 нед.

При комбинированной фармакотерапии необходимо учитывать, что многие антидепрессанты как ингибиторы цитохрома Р450 замедляют биотрансформацию лекарственных средств с метаболизмом клиренсом.

атипичные антидепрессанты

Атипичные антидепрессанты не блокируют нейрональный захват серотонина и норадреналина и не влияют на активность МАО. Они повышают выделение серотонина и норадреналина из пресинаптических депо и активируют 5-HT-рецепторы. Агомелатин активирует MT_1 - и MT_2 -рецепторы мелатонина.

Тианептин парадоксально активирует обратный нейрональный захват серотонина, но усиливает выделение этого медиатора из пресинаптических окончаний, тормозит поступление серотонина в глиальные клетки и инактивацию под влиянием МАО нейроглии. В итоге тианептин ускоряет кругооборот серотонина и повышает его концентрацию в области постсинаптических 5-HT₁-рецепторов, увеличивает их количество и чувствительность. Тианептин повышает выделение ацетилхолина в гиппокампе и коре больших полушарий, продукцию нейротрофических факторов, способствует нейрогенезу и новообразованию синапсов, уменьшает выделение глутаминовой кислоты и активность ее рецепторов. Этот антидепрессант подавляет образование цитокинов, выделение АКТГ и глюкокортикоидов.

Тианептин оказывает тимоаналептическое и противотревожное действие. Улучшает внимание, память, способность к обучению, нормализует сон. Ослабляет соматические симптомы депрессии - головокружение, сердцебиение, ощущение жара, боль в мышцах и эпигастральной области.

Тианептин эффективен при депрессии с тревогой, депрессии у больных хроническим алкоголизмом и пациентов, предъявляющих соматические жалобы со стороны органов пищеварения. При приеме тианептина возможны головокружение, головная боль, сонливость или инсомния, кошмарные сновидения, тремор, анорексия, сухость во рту, запор, тахикардия, экстрасистолия. Тианептин стал объектом пристального внимания наркоманов. Его вводят внутривенно в завышенных дозах для получения эйфории, клинически сходной с эффектом морфина. Вызывает лекарственную зависимость с тяжелым абстинентным синдромом.

Тетрациклический антидепрессант **миртазапин** оказывает мультитаргетное действие. Он блокирует пресинаптические α_2 -адренорецепторы, что повышает выделение норадреналина и серотонина. Действие серотонина реализуется через 5-HT₁-рецепторы, так как миртазапин блокирует 5-HT-рецепторы второго и третьего типов. Активация 5-HT₁-рецепторов вызывает тимоаналептический и противотревожный эффекты.

Миртазапин улучшает настроение уже на первой неделе терапии, уменьшает тревогу, нормализует психомотормную активность, мышление, аппетит, сон, циркадианные биоритмы. Рекомендован для лечения депрессии с нарушениями сна и тревогой. Побочные эффекты: сонливость, вялость, повышение аппетита и прибавка массы тела (блокирует H₁-рецепторы). Редко вызывает тремор, миоклонус, ортостатическую гипотензию, отеки, нарушает кроветворение.

В качестве антидепрессантов применяют агонисты рецепторов нейрогормона эпифиза мелатонина. Мелатонин выполняет функцию синхронизатора биологических ритмов. Его секреция тесно связана с сезонностью и циклом свет-темнота. При депрессии секреция мелатонина изменяется неоднозначно, но у большинства больных она уменьшается, пик секреции приходится на утренние часы, от рассвета до полудня, вместо 2 ч ночи в норме. Синтетический аналог мелатонина **агомелатин** активирует MT_1 - и MT_2 -рецепторы. MT_1 -рецепторы ассоциированы с G-белком и повышают активность фосфо-липазы C, MT_2 -рецепторы при участии G_i -белка ингибируют аденилатциклазу. Агомелатин также блокирует 5-HT_{2C}-рецепторы, ассоциированные с MT_2 -рецепторами, повышает активность дофаминергических и адренергических нейронов, синтез мозгового нейротрофического фактора и нейрогенез. Усиление дофаминергической передачи повышает приверженность больных депрессией к терапии.

Агомелатин синхронизирует циркадианные ритмы, улучшает сон, на второй неделе применения оказывает тимоаналептическое действие даже при тяжелой депрессии, ослабляет ангедонию и тревогу, имеет короткий период полужизни (1-2 ч). Агомелатин принимают внутрь при тревожной депрессии, особенно эффективен при депрессии, вызванной десинхронозом. Его назначают также при генерализованном тревожном расстройстве и сном-хождении. Агомелатин хорошо переносится, изредка вызывает головокружение и сексуальные расстройства.

растительные антидепрессанты

Для поддерживающей терапии у больных легкой и среднетяжелой депрессией возможно применение настоя или настойки **зверобоя продырявленного травы** (*Hypericum perforatum*). Это растение распространено на всех континентах, об его эффективности при психических расстройствах упоминали Гиппократ, Гален, Парацельс.

Тимоаналептическое действие оказывают гиперфорин и гиперидин зверобоя. Гиперфорин нарушает обратный захват серотонина, дофамина и нор-адреналина, блокирует 5-HT₃- и 5-HT₄-рецепторы. Гиперидин в больших дозах ингибирует MAO A и MAO B. Биологически активные вещества зверобоя тормозят нейрональный захват ГАМК и глицина, блокируют β -адренорецепторы.

Препараты зверобоя хорошо переносятся при длительном применении, в том числе при назначении детям и пожилым. В редких случаях (у 2-3% пациентов) они вызывают головную боль, усталость, беспокойство, желудочно-кишечные расстройства, фотодерматоз. Гиперфорин как индуктор цитохрома P450 ускоряет биотрансформацию лекарственных средств с метаболическим клиренсом.

Глава 33 НОРМОТИМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (СОЛИ ЛИТИЯ)

Соли лития для лечения маниакальных состояний стали применять с 1949 г. В начале 1970-х годов были получены убедительные доказательства их высокой эффективности при мании и разработаны методы профилактики многочисленных побочных эффектов. Альтернативой солям лития могут служить противоэпилептические средства (карбамазепин, габапентин), атипичные антипсихотические средства (оланзапин, кветиапин, рisperидон, аripипразол).

Литий - самый легкий щелочной металл (группа Ia). Его химические свойства такие же, как у натрия и калия. Суточная потребность в литии составляет 300-600 мкг, хотя его физиологическая роль точно не установлена. При биполярном аффективном расстройстве ионизированный литий проявляет антиманиакальные и нормотимические свойства - нормализует настроение при мании и депрессии. В терапевтической концентрации не оказывает психотропного действия у здоровых людей.

Ионы лития поступают в нейроны по натриевым каналам и могут вызывать одиночный потенциал действия. Литий не выводится из клеток Na^+ , K^+ -зависимой АТФазой, поэтому градиент концентрации Li^+ между внеклеточной средой и цитоплазмой клеток постепенно сглаживается. Задержка ионов лития в клетках изменяет трансмембранный транспорт ионов натрия и калия и нарушает электрические процессы в мембране.

В ЦНС литий улучшает серотонинергическую передачу, синаптическую пластичность, биоэнергетику нейронов, повышает поступление глюкозы в нейроны, синтез ацетилхолина и нейротрофических

факторов, блокирует NMDA-рецепторы и ослабляет эксайтотоксичность глутаминовой кислоты, оказывает противовоспалительное действие. Под влиянием лития повышается продукция антиапоптотических белков и тормозится продукция белков - стимуляторов апоптоза. При болезни Альцгеймера литий нарушает продукцию β -амилоида и гиперфосфорилирование τ -протеина.

Ионы лития быстро и почти полностью всасываются из желудочно-кишечного тракта, не связываются с белками плазмы. Медленно проникают через ГЭБ. Концентрация Li^+ в головном мозге составляет 40-50% уровня в плазме. Ионы лития накапливаются в стриатуме, гипоталамусе и гипофизе. Примерно 95% однократно принятой дозы элиминируется с мочой. Период полуэлиминации составляет 20-24 ч.

Лития карбонат принимают внутрь при биполярном аффективном расстройстве, маниакальных состояниях, алкоголизме, в межприступном периоде мигрени. Эта соль отличается низкой гигроскопичностью и менее выраженным

раздражающим действием на кишечник. При биполярном аффективном расстройстве литий препятствует развитию как маниакальной, так и депрессивной фазы. Лечебный эффект наступает медленно, через 8-10 сут. Прекращение поддерживающей терапии может сопровождаться рецидивом мании.

Лития карбонат имеет малую широту терапевтического действия, поэтому необходимо контролировать концентрацию Li^+ в плазме. Его побочные эффекты: сонливость, периферические отеки, тошнота, рвота, диарея, угрепо-добная сыпь. Литий нарушает йодирование тирозина, увеличивает секрецию тиреотропного гормона, умеренно уменьшает содержание йодсвязывающего белка в плазме, может вызывать доброкачественную диффузную гиперплазию щитовидной железы. При длительном лечении лития карбонатом известны случаи гиперфункции паращитовидных желез, нефрогенного несахарного диабета (уменьшается чувствительность аденилатциклазы почек к действию АДГ, появляются жажда и полиурия), хронического интерстициального нефрита, нейтрофильного лейкоцитоза, половой дисфункции у мужчин. У 1% больных лития карбонат оказывает инсулиноподобное действие.

Прием лития карбоната в ранние сроки беременности создает у плода опасность кардиоваскулярной аномалии Эбштейна (деформация трехстворчатого клапана, дефект межпредсердной перегородки). Лития карбонат противопоказан при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, почек, печени, язвенной болезни, холецистите, дисфункции щитовидной железы, катаракте, беременности. На период лечения прекращают грудное вскармливание.

Глава 34 ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

Психостимуляторы повышают физическую и умственную работоспособность, восстанавливают функциональную активность при утомлении, апатии, психомоторной заторможенности. Биологически активные вещества, способы и методы, применяемые спортсменами для искусственного повышения работоспособности, получили название «допинг» (от англ. to dope-давать наркотики)¹.

Различают психомоторные стимуляторы и психостимуляторы-адаптогены (общетонизирующие средства).

В легендах разных народов упоминаются кустарники, содержащие в листьях психостимулирующие вещества (чай, кофе, мате). Согласно одной из них Бодидарма, сын индийского раджи и проповедник буддизма, путешествовал по Китаю. Он подвергал себя лишениям, не спал долгое время, чтобы после смерти достигнуть nirваны. Однако через три года испытаний усталость поборола Бодидарму, и он неожиданно уснул. После пробуждения царевич в отчаянии отрезал себе веки. На месте, куда упали капли крови несчастного юноши, зазеленел чайный куст, напиток из его листьев придает бодрость.

Психостимулирующие свойства кофе, согласно одной из распространенных легенд, открыл настоятель монастыря в Аравии. Он узнал от местных пастухов, что козы после того, как поедят плоды кофе, становятся возбужденными, перепрыгивают через изгородь и убегают в пустыню. Настоятель приготовил из плодов кофе напиток и стал давать его монахам для придания бодрости во время ночных богослужений. В 1819 г. немецкий химик Фридрих Фердинанд Рунге выделил кофеин, вскоре были получены теofilлин и теобромин.

Вещества группы фенилалкиламина содержатся в листьях катха. Родина этого кустарника - Эфиопия, Сомали, Аравия. Из катха бедуины готовят напиток - арабский чай. Он придает бодрость и вызывает прилив сил при переходе через пустыню. В 1887 г. немецкий химик Лазарь Эделеано синтезировал аналог алкалоида катина - амфетамин. Первоначально амфетамин нашел применение как сосудосуживающее средство при рините и артериальной гипотензии, затем было замечено его психостимулирующее действие. В годы Второй мировой войны амфетамин (фенамин) принимали разведчики для повышения работоспособности в экстремальных ситуациях.

ПСИХОМОТОРНЫЕ СТИМУЛЯТОРЫ

Психомоторные стимуляторы повышают физическую и умственную работоспособность. Они ускоряют темп деятельности, придают бодрость,

¹ После многочисленных осложнений и смертельных случаев вследствие применения стимуляторов в спорте Международный олимпийский комитет в 1960-х годах ввел запрет на использование ряда лекарственных средств и методов, искусственно повышающих работоспособность. В 1998 г. создано Всемирное независимое антидопинговое агентство.

уверенность в своих силах, живой интерес к окружающему, на 10-12 ч отодвигают потребность во сне. По субъективным оценкам, ускоряется течение мыслей, легче возникают ассоциации, облегчается выполнение умственных операций.

Действие на нейрофизиологические процессы

Повышение уровня бодрствования мозга. Психостимуляторы уменьшают утомление, сонливость, обостряют зрительное, слуховое, тактильное восприятие. Под их влиянием нейроны коры больших полушарий генерируют потенциалы действия с оптимальной частотой, обеспечивающей гибкое реагирование на афферентные сигналы. На ЭЭГ после введения психостимуляторов регистрируют десинхронизацию. Эти эффекты обусловлены активацией ретикулярной формации среднего мозга и таламуса и усилением процессов возбуждения в коре больших полушарий.

Психостимуляторы подавляют быстрый сон, при этом компенсация возможна во время бодрствования в виде галлюцинаций и сновидений наяву.

Улучшение эмоционально-мотивационного реагирования. После приема психостимуляторов появляются прилив сил, желание работать, чувство легкости и эффективности труда, повышается инициативность, улучшается настроение. Вместе с тем возможно развитие тревоги, внутреннего напряжения, появляются эйфория, грубость в общении, излишняя самоуверенность. При психических заболеваниях психостимуляторы усиливают бредовые идеи, галлюцинации, манию, обостряют асоциальное поведение.

В основе улучшения эмоционально-мотивационного реагирования лежит активирующее действие психостимуляторов на лимбическую систему.

Оживление движений. Психостимуляторы повышают двигательную активность, иногда вызывают моторную суетливость, сухожильную гиперрефлексию, мышечную ригидность. Нарушают кинестезию (от греч. *kineo* - двигать, *aisthesis* - ощущение, чувство) - контроль предельно допустимой нагрузки: человек, не чувствуя утомления, продолжает работу до изнеможения.

Действие на психофизиологические процессы

Психостимуляторы повышают бдительность к аварийным ситуациям, улучшают кратковременную память, меньше влияют на долговременную память. Ускоряют поиск решений и улучшают показатели стереотипной, автоматизированной умственной работы. При творческой работе, требующей логического анализа и решения сложных задач, могут увеличивать количество ошибок, вызывать рассеяние внимания, скачку мыслей, нетерпеливость.

Таким образом, на фоне неглубокого утомления психостимуляторы мобилизуют оставшиеся функциональные и энергетические резервы, что позволяет выполнять интенсивную работу в течение непродолжительного срока. При выраженном утомлении вызывают истощение. Это средства однократного или кратковременного использования в чрезвычайной обстановке, когда риск

неблагоприятных последствий от невыполнения нагрузки в предельном темпе перевешивает риски от приема психостимуляторов, а также имеется

возможность полноценного отдыха и питания для восстановления энергетического фонда.

Препараты психомоторных стимуляторов

Психомоторные стимуляторы по химическому строению и фармакологическим свойствам разделяют на две группы: производные адамантана и ксан-тина. Производное фенилалкиламина амфетамин имеет токсикологическое значение.

Производные адамантана. Ладастен* (адамантилбромфениламин) повышает умственную и физическую работоспособность, замедляет наступление утомления, улучшает запоминание и обучение. Ладастен* тормозит нейрональный захват норадреналина и дофамина в головном мозге, но не вызывает истощения их ресурсов, так как увеличивает экспрессию гена тирозингидроксилазы и ускоряет синтез катехоламинов. Для ладастена* характерен также противо-тревожный эффект. Он обусловлен уменьшением экспрессии транспортера ГАМК через пресинаптическую мембрану и активацией бензодиазепиновых рецепторов. Ладастен* стимулирует иммунитет, обладает свойствами антиоксиданта. Его принимают внутрь при астенических расстройствах.

Производные ксантина. Ксантин - это окисленный пурин, аналог мочевой кислоты. Известно несколько производных ксантина:

- ▶ кофеин - 1,3,7-триметилксантин, оказывает психостимулирующее и analeptическое действие;
- ▶ теofilлин - 1,3-диметилксантин, оказывает analeptическое, миотроп-ное спазмолитическое и мочегонное действие;
- ▶ теобромин - 3,7-диметилксантин, оказывает миотропное спазмолитическое и мочегонное действие.

Природные источники ксантинов следующие:

- ▶ лист чайного куста (*Camelia sinensis*, 1,5% кофеина, следы теofilлина);
- ▶ семена кофе¹ (*Coffea arabica*, 2,0-2,5% кофеина);
- ▶ семена шоколадного дерева, или какао² (*Theobroma cacao*, 2% теобромина, следы кофеина);
- ▶ лист падуба парагвайского³ (*Ilexparaguariensis*, 2% кофеина);
- ▶ орех кола (*Cola nitida*, 2% кофеина);
- ▶ семена бразильского кустарника гуарана (*Paulinia cupana*, 4-6% кофеина).

Кофеин повышает умственную работоспособность, двигательную активность и скорость реакций, уменьшает усталость. Люди со слабым типом высшей нервной деятельности должны принимать кофеин в малых дозах, людям с сильным типом требуются существенно большие дозы. Кофеин тонизирует дыхательный центр, повышает его чувствительность к углекислому газу и ионам водорода. В более высоких дозах тонизирует сосудодвигательный центр и активирует центр блуждающего нерва.

¹ От названия родины кофейного дерева - области Каффа в Эфиопии.

² От слова *sacahuatl* из языка мексиканских ацтеков науатль.

³ Из листьев падуба парагвайского готовят напиток мате.

В центральной и периферической нервной системе функционируют пури-нергические нейроны. Они выделяют либо аденозин (нуклеозид, состоящий из аденина и рибозы), либо АТФ. Эти медиаторы взаимодействуют с рецепторами на постсинаптической мембране нейронов или эффекторных органов. Пуринергические волокна иннервируют сердце, кровеносные сосуды, почки, желудок, кишечник, жировую ткань. АТФ содержится также в окончаниях адренергических и холинергических волокон.

Идентифицировано несколько типов пуриновых рецепторов. Рецепторы первого типа (P1), или рецепторы аденозина (A), подразделяют на подтипы A₁ и A₂.

A₁-рецепторы при участии G_i-белка ингибируют аденилатциклазу и тормозят синтез цАМФ, увеличивают проницаемость мембран для K⁺, уменьшают выделение нейромедиаторов - дофамина, норадреналина, серотонина, аце-тилхолина, глутаминовой кислоты.

При активации A₁-рецепторов развивается ряд эффектов.

- Ослабляется спонтанная активность нейронов, возникают противотре-вожный и противосудорожный эффекты, угнетается дыхание, уменьшаются двигательная активность и мышечный тонус.
- Уменьшаются частота и сила сердечных сокращений, ухудшается атрио-вентрикулярная проводимость.
- Суживается приносящая артериола почечных клубочков, уменьшаются скорость клубочковой фильтрации и образование первичной мочи.
- Нарушается выделение ренина и эритропоэтина в почках.
- Тормозится липолиз в жировой ткани.

A₂-рецепторы активируют аденилатциклазу и повышают синтез цАМФ. При активации A₂-рецепторов расширяются сосуды (кроме приносящей арте-риолы почечных клубочков), повышается продукция эритропоэтина, тормозится агрегация тромбоцитов.

Аденозин повышает выделение гистамина из тучных клеток; вызывает бронхоспазм у больных бронхиальной астмой; расширяет мезентериальные сосуды и улучшает всасывание веществ в кишечнике; подавляет перистальтику кишечника; тормозит секрецию желудочного сока и сока поджелудочной железы.

Пуриновые рецепторы второго типа (P2) реагируют на АТФ и в меньшей степени - на аденозин. P2X-рецептор находится в ионных каналах для входа в клетки ионов натрия и кальция и выхода ионов калия. Подтипы этих рецепторов широко представлены в нейронах, нейроглии, гладких мышцах. Кофеин при участии многочисленных механизмов влияет на функции сердечно-сосудистой системы. При этом действие на разные уровни регуляции сердечной деятельности и сосудистого тонуса может быть антагонистическим, а интегральные показатели мало изменяются. Результат зависит от исходного баланса различных механизмов регуляции.

Кофеин вызывает накопление цАМФ в кардиомиоцитах и усиливает сокращения миокарда у здоровых людей и при сердечной недостаточности, значительно повышает потребность сердца в кислороде. ЧСС под влиянием кофеина изменяется неоднозначно: возможны тахикардия, брадикардия или пульс остается в норме. Тахикардия обусловлена повышением автоматизма синусного узла, брадикардия - активацией центра блуждающего нерва.

Кофеин суживает сосуды кожи, слизистых оболочек и органов брюшной полости (их тонус регулирует сосудодвигательный центр). Напротив, за счет накопления цАМФ расширяет коронарные сосуды, сосуды легких и скелетных мышц. В итоге кофеин мало изменяет нормальное АД и повышает его при нетяжелой артериальной гипотензии.

У здоровых людей кофеин увеличивает потребность нейронов в кислороде, повышает сопротивление сосудов головного мозга и ухудшает мозговой кровоток. При спазме мозговых сосудов он может оказывать спазмолитическое действие и улучшать кровоснабжение мозга. Кофеин ослабляет головную боль при мигрени.

Среди других периферических эффектов кофеина имеют значение:

- расслабление гладких мышц бронхов и желчевыводящих путей;
- мочегонное действие (увеличивает кровоток в почках, ускоряет клубоч-ковую фильтрацию, тормозит канальцевую реабсорбцию);

- стимуляция секреции желудочного сока (кофеин используют для дифференциальной диагностики функциональной и органической секреторной недостаточности желез желудка);
- усиление липолиза, гликогенолиза, глюконеогенеза, повышение на 10- 25% основного обмена.

Кофеин хорошо всасывается при приеме внутрь. Быстро проникает через гистогематические барьеры. В печени деметилируется с образованием трех активных метаболитов - теобромина, теофиллина и параксантина. Метаболиты

и неизмененный кофеин (10% принятой дозы) выводятся с мочой. Период полуэлиминации составляет 3,5 ч, у детей первых месяцев жизни он увеличен вдвое.

Кофеин принимают внутрь в первой половине дня для уменьшения сонливости, вялости, астении, умственной истощаемости; повышения работоспособности у здоровых людей; улучшения мозгового кровообращения, если его расстройство вызвано неадекватным расширением сосудов мозга в ответ на падение АД. Вводят подкожно для тонизирования дыхательного центра и ликвидации артериальной гипотензии центрального генеза при травмах, интоксикациях, инфекционных болезнях.

Злоупотребление кофеином, а также крепким чаем и кофе может вызывать немотивированное беспокойство, инсомнию, тремор, дискинезию глазных мышц, звон в ушах, тахикардию, аритмию, миокардит, сухость слизистых оболочек, учащенное мочеиспускание, боль в животе, диарею. Нарушается кровообращение в конечностях, появляются частые приступы стенокардии и даже развивается инфаркт миокарда. При злоупотреблении кофеином формируется психическая зависимость - теизм.

Кофеин противопоказан при инсомнии, повышенной возбудимости, выраженном атеросклерозе и артериальной гипертензии, органических заболеваниях сердечно-сосудистой системы, глаукоме, в старческом возрасте.

ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ-АДАПТОГЕНЫ (ОБЩЕТОНИЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА)

Психостимуляторы-адаптогены - лекарственные средства природного происхождения, оказывают мягкое психостимулирующее и адаптогенное влияние. Они оптимизируют умственную и физическую работоспособность на фоне утомления, повышают энергопродукцию, более эффективны при длительном применении в малых дозах.

Адаптогенное действие психостимуляторов направлено на повышение неспецифической устойчивости организма к действию неблагоприятных факторов. Впервые идею об адаптогенном действии высказал Николай Васильевич Лазарев (1895-1974). Он предложил термин «состояние неспецифически повышенной сопротивляемости», при котором организм становится устойчивым к экстремальным воздействиям (холоду, гипоксии, перегреванию), токсинам, патогенным микроорганизмам. Это состояние напоминает стадию резистентности общего адаптационного синдрома Ганса Селье, но отличается от нее повышением иммунореактивности. Большой вклад в изучение психостимуляторов-адаптогенов внесли российские фармакологи Израиль Ицкович Брехман и Альберт Самойлович Саратиков.

В реализации адаптогенного эффекта участвуют лимбическая система, гипоталамус и ретикулярная формация. Адаптогены тормозят секрецию АКТГ и глюкокортикоидов.

В медицинской практике применяют психостимуляторы-адаптогены растительного происхождения: препараты аралии маньчжурской (*Aralia mandshurica*),

женьшеня (*Panax ginseng*), лимонника китайского (*Schisandra chinensis*), элеутерококка колючего (*Eleutherococcus senticosus*), родиолы розовой (золотой корень, *Rhodiola rosea*), левзеи сафлоровидной (маралий корень, *Leuzea carthamoides*). Действующими веществами растительных психостимуляторов являются:

- тритерпеновые тетрациклические (гинсенозиды женьшеня) и пентациклические (аралозиды аралии) сапонины;
- лигнаны (схизандрин лимонника, элеутерозиды элеутерококка);
- фенологликозиды (салидрозид родиолы розовой);

► фитоэкдистероиды левзеи.

Животное происхождение имеет **пантов благородного оленя экстракт** (пантокрин*) - жидкий спиртово-водный экстракт из неокостенелых рогов (пантов) благородного оленя.

ммунных клетках и тромбоцитах.

Метаботропный P2Y-рецептор ассоциирован с G-белком, состоит из семи трансмембранных фрагментов и образует по три внутри- и внеклеточных петли. Подтипы P2Y-рецепторов идентифицированы в нервных и иммунных клетках, тромбоцитах, эндотелии, эпителии, остеокластах. Они регулируют синаптическую передачу, сосудистый тонус, повышают агрегацию тромбоцитов.

Кофеин блокирует A₁-рецепторы и повышает синтез цАМФ. В больших дозах кофеин ингибирует изоферменты III, IV и V фосфодиэстеразы, что за-

держивает инактивацию циклических нуклеотидов. В итоге под влиянием кофеина значительно увеличивается содержание цАМФ и цГМФ в ЦНС, сердце, гладких и скелетных мышцах, жировой ткани. Известно 11 изоферментов фосфодиэстеразы: изоферменты IV, VII и VIII катализируют гидролиз цАМФ, изоферменты VI и IX - гидролиз цГМФ, изоферменты I, II, III, V, X и XI - гидролиз обоих циклических нуклеотидов.

Кофеин повышает выделение нейромедиаторов. Усиление передачи в до-фаминергических синапсах лимбической системы и ретикулярной формации сопровождается психостимулирующим эффектом. Облегчение холинергической передачи в коре больших полушарий и гиппокампе улучшает умственную деятельность, в продолговатом мозге - тонизирует дыхательный центр. При усилении передачи в адренергических синапсах гипоталамуса и продолговатого мозга тонизируется сосудодвигательный центр.

Тритерпеновые сапонины и фитоэкдистероиды активируют на клеточной мембране рецепторы стероидных гормонов и повышают экспрессию стероид-чувствительных генов, что сопровождается изменением синтеза белков.

Психостимуляторы-адаптогены оказывают центральное холиномиметическое действие, в головном мозге повышают содержание дофамина, норадреналина и активность аденилатциклазы, восстанавливают баланс глутаминовой кислоты и ГАМК. В коре больших полушарий и гиппокампе блокируют NMDA-рецепторы и ослабляют входящий ток Ca²⁺. Препятствуют апоптозу нейронов, так как снижают экспрессию проапоптотических генов, активируют антиапоптотические гены, повышают мембранный потенциал митохондрий, ингибируют каспазу-3.

Психостимуляторы-адаптогены вызывают ряд лечебных эффектов.

- Увеличивают темп физической работы, а ее объем, отодвигают наступление утомления, ускоряют восстановление после тяжелой работы, улучшают координацию движений и выносливость мышц при длительных нагрузках у спортсменов.
- Улучшают умственную деятельность, кратковременную и долговременную память, внимание, обучаемость, повышают силу и подвижность процессов возбуждения и торможения (особенно на фоне утомления, у людей с возрастным ограничением памяти, при слабом типе нервной деятельности).
- Оказывают антиэксцитотоксическое нейропротективное действие.
- Улучшают мозговое кровообращение, повышают остроту зрения и слуха, свето- и цветовосприятие.
- Активируют энергетический обмен: в головном мозге, сердце, печени, скелетных мышцах усиливают гликолиз и окисление липидов, способствуют раннему включению аэробных процессов окисления, восстанавливают ультраструктуру митохондрий, увеличивают сопряженность окисления и фосфорилирования и синтез макроэргических фосфатов.
- Повышают продукцию гликогена в печени и скелетных мышцах.
- Увеличивают синтез РНК, белка, нейротрофических факторов, мембранных фосфолипидов, усиливают нейрогенез и синаптогенез.

► Подавляют образование свободных радикалов, повышают активность антиоксидантных ферментов.

Психостимуляторы-адаптогены нормализуют функции независимо от исходного патологического фона: в эксперименте устраняют лейкоцитоз и лейкопению, эритроцитоз и анемию, повышают выживаемость животных при перегревании, охлаждении, повышенной мышечной нагрузке, гипокинезии, центробежном ускорении, гипоксии, ослабляют симптомы интоксикаций.

Психостимуляторы-адаптогены принимают в первой половине дня при апатии, астении, депрессии, хронической артериальной гипотензии. Их назначают также здоровым людям в период интенсивных тренировок и напряженной деятельности, если невозможен полноценный отдых.

Природные психостимуляторы как безвредные продукты являются компонентами безалкогольных тонизирующих напитков («Алтай», «Саяны»).

Прием психостимуляторов-адаптогенов ограничен при артериальной гипертензии, возбуждении, инсомнии, кровоточивости, лихорадке.

Глава 35 НООТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Ноотропные средства (нейрометаболические стимуляторы, когнитивные усилители) оказывают мнемоторное действие (от греч. *mneme* - память, *tropos* - направление): улучшают высшие интегративные функции головного мозга - интеллект, внимание, кратковременную и долговременную память. Они облегчают воспроизведение информации и поиск инновационных решений, ускоряют обучение, сокращают число ошибок при решении задач. Под влиянием ноотропных средств ослабляется восприимчивость к стрессу, восстанавливаются интерес к жизни, целевые установки, чувство уверенности в себе, оптимизм, жизненный тонус. Важным эффектом ноотропных средств является нейропротективный - повышение устойчивости головного мозга к нейродегенеративным процессам и нейротоксическим воздействиям.

Ноотропные средства активируют кору больших полушарий и гиппокамп. Они облегчают межполушарную передачу потенциалов действия через мозолистое тело, усиливают контролирующее влияние коры на подкорковые структуры, активируют функции нейронов и нейроглии, облегчают синаптическую передачу. Ноотропные средства способствуют лучшей организации ЭЭГ: уменьшают распространение волн низкочастотных ритмов (δ , θ) и увеличивают долю волн высокочастотного спектра (α , β). Это свидетельствует о повышении уровня бодрствования.

Первое ноотропное средство - пирацетам - создали в 1980-х годах К. Джурджеа и В. Скондиа, сотрудники фирмы UCB Pharma (Бельгия). Они же предложили термин «ноотропные средства».

фармакологические свойства ноотропных средств **Улучшение биоэнергетики головного мозга**

В головном мозге ноотропные средства ускоряют утилизацию глюкозы, активируют гликолиз и аэробное дыхание, синтез АТФ, способствуют увеличению активности аденилатциклазы и Na^+ , K^+ -зависимой АТФазы, устраняют дефицит цАМФ. Как известно, для старения и нервно-психических заболеваний характерны нарушение энергопродукции и ингибирование аденилатциклазы в нейронах.

Противогипоксический эффект ноотропных средств, имеющих структуру ГАМК, обусловлен влиянием на биохимические реакции ГАМК-шунта.

ГАМК-шунт представляет собой дополнительный путь преобразований двух последовательных метаболитов цикла трикарбоновых кислот - α -кетоглутаровой и

янтарной. Часть α -кетоглутаровой кислоты не превращается сразу в янтарную кислоту, а подвергается восстановительному аминированию в глутаминовую кислоту. Затем глутаминовая кислота декарбоксилируется в ГАМК. ГАМК вступает в реакцию переаминирования с α -кетоглутаратом с образованием глутаминовой кислоты и янтарного полуальдегида. Последний либо восстанавливается в ГОМК, либо окисляется в янтарную кислоту. Система ГОМК - янтарный полуальдегид в условиях дефицита кислорода служит дополнительным источником НАД⁺, необходимого для окисления лактата в пируват. Токсическое действие лактата уменьшается, не накапливается аммиак.

Улучшение метаболизма нейромедиаторов

Ноотропные средства активируют синтез, выделение и кругооборот дофамина, норадреналина, ацетилхолина, ГАМК, ускоряют образование рецепторов нейромедиаторов. Блокируют калиевые каналы и вызывают деполяризацию пресинаптической мембраны нейронов, что повышает выделение нейромедиаторов. Фонтурацетам прямо активирует н-холинорецепторы.

Ноотропные средства сбалансированно влияют на функции глутаматергических синапсов. Глутаминовая кислота, с одной стороны, является важным синаптическим медиатором, а с другой - в высокой концентрации оказывает эксайтотоксическое действие. Ноотропные средства активируют AMPA-рецепторы и усиливают глутаматергическую передачу, если она ослаблена, но как антагонисты NMDA-рецепторов уменьшают эксайтотоксичность глутаминовой кислоты.

Ноотропные средства активируют цАМФ-зависимый фактор транскрипции - CREB (cAMP response element-binding protein). Белок CREB повышает экспрессию генов, ответственных за продукцию соматостатина, энкефалинов, нейротрофических факторов и белков, препятствующих апоптозу нейронов, участвует в нейропластичности и формировании долговременной памяти.

Увеличение синтеза белка и усиление нейрогенеза

Ноотропные средства активируют геном нейронов, повышают синтез ДНК, РНК, информационных нейропептидов, интенсифицируют их обмен. Увеличивают продукцию нейротрофических факторов и стимулируют регенерацию нейронов в коре больших полушарий и гиппокампе.

Улучшение мозгового кровотока и реологии крови

Ноотропные средства расширяют мозговые сосуды, улучшают кровоток и микроциркуляцию в зонах ишемии мозга (особенно в префронтальной коре и гиппокампе), препятствуют развитию отека мозга, агрегации тромбоцитов, тромбообразованию, повышают эластичность эритроцитов. Никотиновая кислота, входящая в состав никотиноил гамма-аминомасляной кислоты, оказывает прямое сосудорасширяющее и противоатеросклеротическое влияние.

Антиоксидантное действие и увеличение синтеза мембранных фосфолипидов

Ноотропные средства тормозят свободнорадикальное перекисное окисление, защищают фосфолипиды мембран нейронов от деструкции, ускоряют синтез фосфолипидов, повышают эластичность клеточной мембраны. В результате такого действия облегчают фиксацию следов памяти.

Потенцирование мнемотропных эффектов нейропептидов памяти

Рацетамы пирацетам и фонтурацетам, пирролидоновое кольцо которых не раскрывается с образованием линейной молекулы ГАМК, активируют рецепторы нейропептидов памяти (фрагментов АКТГ, вазопрессина, субстанции Р). По химическому строению рацетамы близки концевой аминокислоте нейропептидов памяти - пироглутамату (циклическая форма глутаминовой кислоты) и действуют на рецепторы как экзогенные лиганды. Наибольшее значение для мнемотропного эффекта рацетамов имеет активация AMPA-рецепторов в коре больших полушарий и гиппокампе. Ноотропные средства можно отнести к классу ампакинов.

ПРИМЕНЕНИЕ И ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ НООТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Ноотропные средства применяют при нарушениях высших функций головного мозга, вызванных патологическими процессами или стрессовым воздействием физических, химических, биологических и социальных факторов. Показания для их назначения следующие:

- ▶ олигофрения, детский церебральный паралич, синдром дефицита внимания с гиперактивностью у детей, заикание, ночное недержание мочи, профилактика церебральных нарушений у новорожденных из групп повышенного риска;
- ▶ атеросклероз мозговых сосудов, дисциркуляторная и гипертоническая энцефалопатия, острые нарушения мозгового кровообращения и их последствия;
- ▶ мнестические нарушения при алкоголизме, наркомании, токсикомании, нейроинфекциях;
- ▶ посттравматические острые и хронические поражения головного мозга;

- астения и депрессия при соматических, неврологических и психических заболеваниях;
- тяжелый стресс с переутомлением, нарушением психической и социальной адаптации, синдром хронической усталости;
- центральное, периферическое и постконтузионное головокружение, нарушения равновесия;
- кома сосудистой, токсической или травматической этиологии.

Иногда ноотропные средства принимают здоровые люди, когда в условиях экстремальной нагрузки необходимо повысить умственную работоспособность, способность к планированию и принятию решений, скорость извлечения следа памяти и объем запоминаемого, улучшить концентрацию внимания, продуктивность работы, организованность, провести коррекцию суточных биоритмов. Эффективность терапии зависит от возраста пациента: чем он моложе, тем лучше ответ на лечение.

Пирацетам оказывает мнемотропное, стресспротективное и противотревожное действие. При конфликтной ситуации повышает эмоциональную реактивность как дневной анксиолитик. Пирацетам считают средством выбора при экзаменационном стрессе, когда важно сочетание противотревожного и мнемотропного действия. Тормозит агрегацию тромбоцитов не слабее ацетилсалициловой кислоты. При внутривенном или внутримышечном введении уменьшает угнетение ЦНС у больных, находящихся в состоянии сопора и комы. Пирацетам полностью всасывается при приеме внутрь, не взаимодействует с пищей, не связывается с белками плазмы, накапливается в коре больших полушарий, базальных ганглиях и мозжечке. Около 95% дозы выводится в неизменном виде с мочой в течение 30 ч.

Фенильное производное пирацетама **фонтурацетам** по мнемотропному и противогипоксическому действию в 20-25 раз превосходит пирацетам, оказывает также тимоаналептическое, психостимулирующее, противотревожное, анальгетическое, анорексигенное действие, повышает устойчивость к стрессу, тормозит агрегацию тромбоцитов, уменьшает в крови концентрацию антител к белку миелина. Эффекты фонтурацетама развиваются быстрее, чем действие пирацетама. Фонтурацетам стабилизирует внутриглазное давление после его нормализации у больных открытоугольной глаукомой. Полностью всасывается из кишечника при приеме внутрь, элиминируется с мочой и желчью в неизменном виде.

Соединение ГАМК и никотиновой кислоты **никотиноил гамма-аминомасляная кислота** (пикамилон) уменьшает активность MAO, ацетилхолинэстеразы и фермента инактивации ГАМК - ГАМК-аминотрансферазы. Активирует антиоксидантные системы головного мозга, оказывает умеренное противотревожное действие со стимулирующим компонентом, улучшает мозговое кровообращение, препятствует прогрессированию атеросклероза. Никотиноил гамма-аминомасляную кислоту принимают внутрь, вводят внутримышечно и внутривенно.

Пиритинол - химический аналог пиридоксина (2 молекулы пиридоксина, соединенные дисульфидным мостиком), но без свойств витамина B₆, может даже выступать как его антагонист. Увеличивает проницаемость ГЭБ для глюкозы, жирных кислот, ацетата, аминокислот и окисление этих веществ, повышает образование АТФ, уменьшает концентрацию лактата, создает условия для протекания метаболических процессов без увеличения потребности в кислороде, усиливает синтез белка и облегчает поступление ионов натрия в нейроны. Пиритинол повышает в головном мозге содержание ацетилхолина и дофамина, количество и чувствительность холинорецепторов, препятствует гибели холинергических нейронов. Блокирует бензодиазепиновые рецепторы, ассоциированные с ГАМК_A-рецепторами.

Пиритинол занимает промежуточное положение между ноотропными средствами и психостимуляторами. Он активирует идеаторную и моторную сферы деятельности, увеличивает физическую выносливость. Пиритинол принимают внутрь. Его назначение в геронтологической практике ограничено из-за выраженного психостимулирующего эффекта.

Препарат **«гамма-аминомасляная кислота»** представляет собой ГАМК в чистом виде. Уменьшает ЧСС и АД у больных артериальной гипертензией, ускоряет пробуждение при коме, нормализует концентрацию глюкозы в плазме при гипергликемии, препятствует развитию эпилептических припадков.

Фенильное производное ГАМК **аминофенилмасляная кислота** (фенибут*) блокирует ГАМК_B-рецепторы, повышает выделение ГАМК и ингибирует ГАМК-аминотрансферазу. Оказывает выраженное мнемотропное действие, проявляет свойства слабого анксиолитика с анальгетической, противосудорожной и центральной миорелаксирующей активностью, потенцирует действие веществ, угнетающих ЦНС. Дополнительные показания к назначению аминофенилмасляной кислоты - операции и болезненные диагностические процедуры, тик, спастичность.

Холина альфосцерат содержит около 40% холина, в головном мозге гидролизуетсся с выделением холина и альфосцерат-иона. Холин участвует в синтезе ацетилхолина, является донатором метильных групп. Альфосцерат-ион превращается в глицерофосфат-ион, участвующий в образовании фосфатидилхолина. Около 85% принятой дозы удаляется легкими в виде углекислого газа. Холина альфосцерат принимают внутрь, вводят внутримышечно или внутривенно при нарушениях мозгового кровообращения, когнитивных расстройствах, эмоциональной лабильности и раздражительности у пожилых людей.

Гопантеновая кислота - кальциевая соль D-гомпантотеновой кислоты, у которой фрагмент β-аланина заменен на ГАМК, в отличие от ГАМК хорошо проникает через ГЭБ. В норме содержание гомпантотеновой кислоты в головном мозге составляет 0,5-1% количества ГАМК. Гомпантотеновая кислота служит резервной формой ГАМК. Для гопантеновой кислоты характерны мнемотропные, противотревожные, противосудорожные и антиоксидантные свойства. Она ослабляет реакцию на болевое раздражение. В головном мозге ускоряет окислительное декарбоксилирование α-кетокислот, повышает содержание серотонина, дофамина, норадреналина, мозгового нейротрофического фактора, тормозит преобразование триптофана в кинуренины. В жировой ткани активирует окисление жирных кислот, в плазме уменьшает содержание общего холестерина.

Гамма-аминомасляную кислоту, аминофенилмасляную кислоту и гопантеновую кислоту принимают внутрь.

Семакс* - фрагмент АКГГ₄₋₁₀ с введенной стабилизирующей группой (пролил- глицин-пролил), состоит из 7 аминокислот, не обладает гормональной активностью. Повышает экспрессию генов нейротрофических факторов. Улучшает внимание, способность к обучению и анализу информации, консолидацию следа памяти, адаптацию к гипоксии и церебральной ишемии. Вводят в назальных каплях, 60-70% дозы всасывается со слизистой оболочки полости носа, быстро распределяется во все органы и ткани, проникает через ГЭБ, в крови быстро подвергается протеолизу и выводится из организма.

Омберацетам (ноопепт*) представляет собой циклический дипептид (цикло-пролилглицин), ноотропное средство с антиастеническим действием. Блокирует кальциевые и калиевые каналы нейронов, ослабляет эксайтотоксическое действие глутаминовой кислоты, усиливает эффекты ацетилхолина, повышает продукцию

нейротрофических факторов, является антиоксидантом. Способствует лизису тромбов, препятствует развитию воспаления. Омберацетам принимают внутрь.

Производное янтарной кислоты антиоксидант **этилметилгидроксипиридина сукцинат** (мексидол*) оказывает мнемотропное, нейропротективное, противотревожное и антистрессорное действие, уменьшает гипоксию и дефицит функций ЦНС при старении. Этилметилгидроксипиридина сукцинат прямо тормозит свободно-радикальные процессы и активирует фермент антиоксидантной защиты супероксиддисмутазу. Повышает в мембранах нейронов содержание полярных фракций липидов, ингибирует сфингомиелиназу и препятствует активации сфингомиелинового цикла, что сопровождается меньшим образованием церамида - индуктора апоптоза нейронов в коре больших полушарий и гиппокампе. Нормализует функционирование ГАМК_A-бензодиазепинового комплекса, холинорецепторов, 5-HT-рецепторов, облегчает синаптическую передачу. Активирует энергосинтезирующую функцию митохондрий. Оказывает антиагрегантное и гиполипидемическое действие, повышает эластичность эритроцитов. Этилметилгидроксипиридина сукцинат в начале терапии вводят внутримышечно и внутривенно, затем переходят на прием внутрь.

Ноотропные средства хорошо переносятся больными. У отдельных пациентов, получающих пирацетам, никотиноил гамма-аминомасляную кислоту, пиритинол, появляются раздражительность, беспокойство, инсомния, тревога, тремор, диспепсические нарушения, аллергические реакции.

Пирацетам иногда вызывает обострение стенокардии у людей пожилого возраста. Прием гамма-аминомасляной кислоты может сопровождаться рвотой, чувством жара, колебаниями АД. При лечении гопантеновой кислотой описан синдром, аналогичный синдрому Рея (энцефалопатия и жировая дистрофия печени). Этот тяжелый побочный эффект обусловлен нарушением метаболизма карнитина. Омберацетам повышает АД у больных артериальной гипертензией.

Пирацетам противопоказан при острой почечной недостаточности, беременности (особенно в I триместре), детям до года. Его с осторожностью назначают при психомоторном возбуждении, тяжелых сердечно-сосудистых заболеваниях, сахарном диабете у детей, пациентам с повышенной судорожной готовностью. Фонтурацетам противопоказан при тяжелых органических поражениях печени и почек, артериальной гипертензии, атеросклерозе, людям, перенесшим панические атаки. Гопантеновую кислоту не назначают в I триместре беременности, никотиноил гамма-аминомасляную кислоту - при острых и хронических заболеваниях почек, пиритинол - при психическом возбуждении, нейроинфекциях, эпилепсии и других судорожных состояниях. На время лечения прерывают грудное вскармливание.

Терапия ноотропными средствами нецелесообразна при стойком и значительном нарушении психической деятельности и интеллекта.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

1. К действию ингаляционных наркозных средств наиболее чувствительны:

- 1) дыхательный центр продолговатого мозга;
- 2) кора больших полушарий;
- 3) ретикулярная формация среднего мозга;
- 4) сосудодвигательный центр продолговатого мозга;
- 5) таламус.

2. Пропофол в головном мозге:

- 1) блокирует NMDA-рецепторы и потенциалзависимые кальциевые каналы нейронов;
- 2) ослабляет ГАМК-ергическое торможение;
- 3) оказывает нейропротективное действие;
- 4) оказывает эксайтотоксическое действие.

3. Физиологическую структуру сна существенно не изменяют:

- 1) фенobarбитал;
- 2) залеплон;
- 3) нитразепам;
- 4) золпидем.

4. При эпилепсии выделение глутаминовой кислоты в головном мозге тормозят:

- 1) фенobarбитал;
- 2) этосуксимид;
- 3) габапентин;
- 4) фенитоин;
- 5) ламотриджин.

5. Вальпроевая кислота в головном мозге:

- 1) пролонгирует инактивированное состояние натриевых каналов нейронов;

- 2) вызывает накопление ГАМК;
 - 3) блокирует кальциевые каналы Т-типа;
 - 4) блокирует NMDA-рецепторы;
 - 5) тормозит выделение глутаминовой кислоты.
6. Противопаркинсонические средства в стриатуме:
- 1) повышают выделение ацетилхолина;
 - 2) активируют D₂-рецепторы;
 - 3) повышают образование дофамина;
 - 4) блокируют NMDA-рецепторы;
 - 5) повышают выделение глутаминовой кислоты.
7. Триптаны при мигрени:
- 1) уменьшают агрегацию тромбоцитов;
 - 2) ослабляют нейrogenное воспаление;
 - 3) уменьшают возбудимость каудального ядра тройничного нерва;
 - 4) суживают паралитически расширенные артериолы в бассейне сонной артерии;
 - 5) уменьшают АД.
8. При активации опиоидных μ -рецепторов возникают:
- 1) гипертермия;
 - 2) аналгезия;
 - 3) эйфория;
 - 4) седативный эффект;
 - 5) расслабление гладких мышц.
9. Опиоидные анальгетики:
- 1) блокируют периферические ноцицепторы;
 - 2) тормозят образование медиаторов боли и воспаления в периферических тканях;
 - 3) тормозят выделение медиаторов ноцицептивной системы;
 - 4) нарушают суммацию болевых потенциалов в таламусе;
 - 5) изменяют эмоциональное отношение к боли.
10. Антипсихотическое действие антипсихотических средств обусловлено:
- 1) угнетением ретикулярной формации среднего мозга;
 - 2) торможением ядер стриатума, участвующих в регуляции движений;
 - 3) уменьшением гиперактивности мезолимбической системы;
 - 4) восстановлением способности коры больших полушарий формировать адекватное поведение;
 - 5) активацией тубероинфундибулярной системы головного мозга.
11. Атипичные антипсихотические средства - это:
- 1) хлорпромазин;

- 2) амисульприд;
- 3) галоперидол;
- 4) оланзапин;
- 5) клозапин.

12. Фабомотизол в головном мозге:

- 1) активирует перенос фосфолипидных рафтов на клеточную мембрану нейронов;
- 2) восстанавливает функции σ_1 -рецепторов как шаперонов;
- 3) прямо активирует бензодиазепиновые рецепторы;
- 4) препятствует инактивации ГАМК;
- 5) восстанавливает фосфолипидное микроокружение ГАМК_A-бензодиазепино-вого мультурецепторного комплекса на мембране нейронов.

13. Тимоаналептический эффект антидепрессантов обусловлен:

- 1) торможением нейронального (обратного) захвата серотонина и норадреналина;
- 2) блокадой 5-HT-рецепторов;
- 3) обратимым ингибированием МАО;
- 4) активацией 5-HT-рецепторов;
- 5) активацией холинорецепторов.

14. Кофеин применяют при:

- 1) дневной сонливости, апатии;
- 2) острым психозом;
- 3) астенических состояниях;
- 4) кратковременном нарушении умственной работоспособности у здоровых людей;
- 5) тревожных расстройствах.

15. Ноотропные средства:

- 1) повышают физическую работоспособность;
- 2) улучшают память и способность к обучению;
- 3) вызывают психическую зависимость;
- 4) ослабляют восприятие стрессовых ситуаций;
- 5) улучшают мозговой кровоток.

Раздел V ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ Глава 36 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

АНАЛЕПТИКИ (ТОНИЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА)

Аналептики (от греч. *ana* - движение вверх, *lepticos* - способный воспринимать) тонизируют дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга. Тонизирование характеризует способность лекарственных средств нормализовать угнетенные функции.

В механизме активирующего влияния analeптиков на ЦНС имеют значение:

- ▶ повышение проницаемости натриевых и кальциевых каналов, деполяризация нейронов;
- ▶ увеличение лабильности нервных центров и частоты разрядов последовательности;
- ▶ сокращение латентного периода рефлексов;
- ▶ антагонизм с тормозящими медиаторами ЦНС - ГАМК, глицином, аденозином.

Аналептики побуждают угнетенный дыхательный центр к работе, учащают и углубляют дыхание. Они повышают чувствительность нейронов дыхательного центра к углекислому газу, ионам водорода, а также к рефлекторным стимулам от каротидных клубочков и хеморецепторов сосудов.

Аналептики классифицируют согласно механизму тонизирующего действия на дыхательный центр.

- ▶ Аналептики - прямые стимуляторы нейронов дыхательного центра: кофеин.
- ▶ Аналептики прямого и рефлекторного действия: никетамид, прокаин + сульфокамфорная кислота (сульфокамфокаин*).

Аналептики, тонизируя сосудодвигательный центр, повышают тонус резистивных артериол и емкостных венул, увеличивают АД, венозный возврат крови к сердцу, вторично повышают сердечный выброс. Кофеин оказывает прямое кардиостимулирующее действие, камфора в составе сульфокамфорной кислоты - кардиотонический и антиаритмический эффекты. Камфора sensibilizes β-адренорецепторы сердца к действию норадреналина и адреналина, а также повышает выделение из эритроцитов аминокислот с антиоксидантными свойствами. Эти аминокислоты препятствуют окислению катехоламинов. Камфора активирует гликолиз и аэробное окисление, увеличивает сопряженность окисления и фосфорилирования, синтез АТФ, креатинфосфата и гликогена в сердце. Умеренно повышает кислородный запрос

миокарда, но расширяет коронарные сосуды и обеспечивает адекватную доставку кислорода.

Аналептики оказывают пробуждающее антинаркотическое действие: уменьшают степень угнетения ЦНС, способствуют прояснению сознания, улучшают координацию движений. Пробуждающий эффект развивается только в тех случаях, когда депрессия ЦНС не достигает уровня наркоза, сознание полностью не выключено (нетяжелые отравления снотворными средствами, анксиолитиками, этанолом, опиоидными анальгетиками).

Аналептики применяют редко, так как они неадекватно повышают потребность головного мозга в кислороде, усугубляют гипоксию нейронов, при длительном применении истощают их функциональные резервы, в больших дозах могут вызывать судороги. При угнетении дыхания предпочитают ИВЛ.

Никетамид и прокаин + сульфокамфорную кислоту вводят подкожно, внутримышечно и внутривенно: никетамид - при асфиксии новорожденных, сосудистом коллапсе, шоке, инфекционных заболеваниях, осложненных угнетением дыхания и кровообращения, прокаин + сульфокамфорную кислоту - при острой и хронической дыхательной и сердечной недостаточности, кардиогенном и анафилактическом шоке.

Никетамид может вызывать тревогу, тремор, мышечные подергивания, тахикардию, аритмию, артериальную гипертензию. Прокаин + сульфокамфорная кислота иногда снижает АД. Кофеин был рассмотрен выше как психостимулятор со свойствами analeптика (см. главу 34).

ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ СРЕДСТВА

При кашле применяют опиоидные и неопиоидные противокашлевые средства центрального действия и средство с анестезирующим влиянием на бронхи преноксдиазин.

Противокашлевые средства центрального действия уменьшают возбудимость экспираторных нейронов дыхательного центра, участвующих в кашлевом рефлекс. Алкалоид опия, производное фенантрена кодеин активирует в дыхательном центре опиоидные μ - и κ -рецепторы, в терапевтических дозах подавляет кашель, но не угнетает дыхание. При длительном применении вызывает психическую и физическую зависимость. Кодеин комбинируют с отхаркивающими средствами - натрия гидрокарбонатом, солодки корнями, термопсиса ланцетного травой (коделак).

Неопиоидные противокашлевые средства - алкалоид мачка желтого (*Glaucium flavum*) **глауцин** и синтетические средства **бутамират** и **декстрометор-фан** - препятствуют участию экспираторных нейронов в кашлевом рефлекс и расширяют бронхи. Бутамират оказывает также отхаркивающее и противовоспалительное действие. Иногда эти средства вызывают головокружение, сонливость и тошноту.

Преноксдиазин хорошо всасывается из кишечника, с кровотоком достигает легких и выводится бронхиальными железами. В бронхах как местный анестетик уменьшает возбудимость чувствительных нервных окончаний, участвующих в кашлевом рефлекс, расширяет бронхи. Принимают внутрь при сухом кашле. Таблетки не разжевывают, чтобы не вызывать анестезию полости рта. Может оказывать слабое седативное действие.

ОТХАРКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА

Отхаркивающие средства облегчают секрецию слизи бокаловидными клетками и клетками подслизистых желез бронхов, увеличивают отделение мокроты:

- секретомоторные средства повышают выделение обильной жидкой бронхиальной слизи и усиливают функции мерцательного эпителия;
- секретолитические средства уменьшают вязкость слизи. Секретомоторные средства оказывают рефлекторное или прямое действие

на железы бронхов. Средства рефлекторного действия **алтея лекарственного корни** (*Althaea officinalis*), **душицы обыкновенной трава** (*Origanum vulgare*), **подорожника большого листья** (*Plantago major*), **термопсиса ланцетного трава** (*Thermopsis lanceolata*), **солодки корни** (*Glycyrrhiza glabra*) содержат эфирные масла, сапонины, флавоноиды, слизистые вещества. В траве термопсиса присутствуют алкалоиды цитизин, термопсин, термопсидин, корни солодки содержат тритерпеновый гликозид глицирризиновую кислоту.

С конца XVII в. применялось комбинированное отхаркивающее средство «капли датского короля». Этот эликсир содержит нашатырно-анисовые капли, экстракт солодки (лакрицы) и укропную воду.

Биологически активные вещества лекарственных растений раздражают чувствительные нервные окончания в желудке. Потенциалы действия по афферентным волокнам блуждающего нерва поступают в рвотный центр и затем через центр блуждающего нерва по его преганглионарным и постганглионарным волокнам передаются к m_3 -холинорецепторам бронхов. В малых дозах секретомоторные средства не вызывают тошноты и рвоты и оказывают только отхаркивающее действие. В бронхиальной слизи увеличивают содержание воды, уменьшают количество вязкого муцина. Повышают активность мерцательного эпителия, что способствует перемещению аллергенов, бактерий и вирусов в зоны, благоприятные для удаления из дыхательных путей. Придают слизи бактерицидные свойства.

Эфирное масло **тимьяна ползучего (чабреца) травы** (*Thymus serpyllum*) выделяется бронхиальными железами, оказывает раздражающее действие и стимулирует секреторную функцию желез. Экстракт тимьяна с добавлением калия бромида входит в состав сиропа пертуссин.

Секретомоторные средства применяют при трахеите, бронхите, бронхоэктазах, пневмонии с трудноотделяемой бронхиальной слизью. Они противопоказаны при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Секретолитические (муколитические) средства деполимеризуют протео-гликаны бронхиальной слизи. **Ацетилцистеин** свободной сульфгидрильной группой разрывает дисульфидные связи

протеогликанов и уменьшает вязкость бронхиальной слизи. В дыхательных путях облегчает мукоцилиарный

транспорт, повышает образование секреторного иммуноглобулина А, тормозит миграцию нейтрофилов, адгезию бактерий и образование биопленок. Оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действие. Ацетилцистеин принимают внутрь и вводят ингаляционно. При приеме внутрь он имеет низкую биодоступность (10%) из-за пресистемной элиминации.

Бромгексин и его активный метаболит **амброксол** повышают проницаемость мембран лизосом в бокаловидных клетках бронхов. Из лизосом выделяются ферменты, вызывающие деполимеризацию протеогликанов. Увеличивают двигательную активность мерцательного эпителия, мукоцилиарный транспорт, синтез сурфактанта в альвеолах легких, расширяют бронхи. Оказывают противовоспалительное, антиоксидантное и местное анестезирующее действие. Препараты принимают внутрь. Они переносятся хорошо, изредка вызывают тошноту и рвоту.

Секретолитические средства применяют при заболеваниях с отделением вязкой бронхиальной слизи - остром и хроническом бронхите, пневмонии, бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидозе.

лекарственные средства, применяемые при бронхообструктивных заболеваниях

Спазм бронхов возникает при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких. При этих заболеваниях повышается реактивность бронхов из-за нарушения вегетативной регуляции их функций и воздействия медиаторов аллергии и воспаления, в мелких и средних бронхах развивается хроническое эозинофильное воспаление.

На мембране гладких мышц бронхов находятся метаболитические β_2 адрено-рецепторы, m_3 -холинорецепторы, H_1 -рецепторы и A_1 -рецепторы. При активации β_2 -адренорецепторов повышаются активность аденилатциклазы и синтез цАМФ. Этот циклический нуклеотид вызывает депонирование ионов кальция в саркоплазматическом ретикулуме. Активация m_3 -холинорецепторов и H_1 -рецепторов сопровождается ростом активности фосфолипазы C, продукции ИФ₃ и ДАГ и повышением концентрации свободных ионов кальция. A_1 -рецепторы ингибируют аденилатциклазу и тормозят синтез цАМФ. В результате этих биохимических механизмов при активации β_2 -адренорецепторов бронхи расширяются, при активации m_3 -холинорецепторов, H_1 -рецепторов и A_1 -рецепторов - суживаются. Циклический АМФ тормозит выделение медиаторов аллергии и воспаления.

В бронхиальном инфильтрате присутствуют тучные клетки, макрофаги и лимфоциты. Лимфоциты выделяют цитокины.

- Интерлейкин-1 активирует пролиферацию В-лимфоцитов и макрофагов, продукцию медиаторов воспаления.
- Интерлейкин-2 является фактором роста Т- и В-лимфоцитов, активирует цитотоксические Т-лимфоциты и естественные киллеры, повышает секрецию интерферона γ .
- Интерлейкин-3 увеличивает клон тучных клеток.
- Интерлейкин-4 вызывает пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, повышает в тучных клетках и базофилах экспрессию рецепторов IgE.
- Интерлейкин-5 повышает образование эозинофилов из миелоидных предшественников в костном мозге и поступление эозинофилов в бронхи.
- Интерлейкин-6 ускоряет созревание В-лимфоцитов, активирует рост и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, образование цитотоксических Т-лимфоцитов.
- Интерлейкины-9 и -13 активируют В-лимфоциты и увеличивают синтез IgE.
- Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор повышает выживаемость эозинофилов в бронхах.

В эозинофилах образуются ФНО α , фактор роста эндотелия сосудов, матриксная металлопротеиназа-9. Эти вещества вызывают воспаление и ремоделирование бронхов.

В ответ на поступление в организм антигенов В-лимфоциты пролиферируют и трансформируются в плазматические клетки, продуцирующие IgE. В бронхах комплекс антигена и двух молекул IgE связывается с высокоаффинными рецепторами Fc на мембране тучных клеток и вызывает выделение из их гранул гистамина, гепарина и протеаз. В лейкоцитах, макрофагах и тучных клетках активируется липолиз мембранных фосфолипидов, синтезируются и выделяются лейкотриены, простагландины, ФАТ (табл. 36.1). Эти вещества суживают бронхи, расширяют сосуды, повышают их проницаемость, активируют хемотаксис эозинофилов и вызывают хроническое воспаление бронхов. Гистамин и ФАТ вызывают мгновенный и кратковременный бронхоспазм, лейкотриены - отсроченное и длительное сужение бронхов.

Таблица 36.1. Факторы аллергии и воспаления, выделяемые клетками бронхиального инфильтрата при бронхиальной астме

Клетки бронхиального инфильтрата	Факторы аллергии и воспаления	Эффекты
Тучные клетки	Гистамин, протеазы, лейкотриен C ₄	Спазм бронхов и сосудов
	Лейкотриен B ₄	Хемотаксис эозинофилов
	Простагландины D ₂ и E ₂	Спазм бронхов и повышение проницаемости сосудов
	Фактор, активирующий тромбоциты	Спазм бронхов
Базофилы	Гистамин, лейкотриен C ₄ , интерлейкины-4 и -13	Спазм бронхов
Эозинофилы	Эозинофильный цитотоксин, лейкотриен C ₄ , интерлейкины-1, -6, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, супероксидные радикалы	Спазм бронхов и воспаление в бронхах
Клетки бронхиального инфильтрата	Факторы аллергии и воспаления	Эффекты
Т-лимфоциты	Различные цитокины	Воспаление в бронхах
Макрофаги	ФНО α , протеазы, лейкотриен B ₄ , простагландин D ₂ , супероксидные радикалы	Спазм и повреждение бронхов

Примечание: ФНО α - фактор некроза опухоли α .

При хронической обструктивной болезни легких воспаление вызывают раздражающие частицы и газы, чаще всего - табачный дым. В бронхиальном инфильтрате преобладают лимфоциты, нейтрофилы и макрофаги. Лимфоциты выделяют интерлейкины, нейтрофилы - сериновые протеазы, макрофаги - ФНО α и лейкотриен B₄.

Опасным осложнением бронхообструктивных синдромов становится ремоделирование бронхов: гипертрофия и гиперплазия гладких мышц, гиперплазия эпителия и бокаловидных клеток, новообразование сосудов, фиброз.

Лекарственные средства должны уменьшать количество и тяжесть дневных и ночных приступов бронхоспазма и улучшать функции легких. Для лечения бронхиальной астмы и хронической

обструктивной болезни легких применяют лекарственные средства, расширяющие бронхи, противоаллергические и противовоспалительные средства.

► Лекарственные средства, расширяющие бронхи:

- β_2 -адреномиметики;
- м-холиноблокаторы;
- диметилксантины.

► Противовоспалительные и противоаллергические средства:

- препараты глюкокортикоидов;
- лекарственные средства, уменьшающие проницаемость мембраны тучных клеток;
- рофлумастан;
- блокаторы лейкотриеновых рецепторов;
- препараты моноклональных антител.

Лекарственные средства, расширяющие бронхи

β_2 -Адреномиметики. β_2 -Адреномиметики вводят ингаляционно в форме аэрозолей, растворов и порошков. Они расширяют мелкие и средние бронхи, усиливают дренажную функцию мерцательного эпителия, нормализуют проницаемость микрососудов легких, уменьшают экссудацию плазмы и миграцию лейкоцитов и макрофагов. Селективное расширение мелких и средних бронхов обусловлено большим количеством в них β_2 -адренорецепторов (подробнее см. в главе 9).

β_2 -Адреномиметики тормозят выделение медиаторов аллергии и воспаления из тучных клеток, лейкоцитов и альвеолярных макрофагов. Увеличивают

синтез сурфактанта в альвеолах легких, силу и выносливость дыхательной мускулатуры, препятствуют утомлению диафрагмы.

Для рационального назначения β_2 -адреномиметиков важно учитывать скорость наступления и продолжительность их бронхолитического эффекта.

- Средства с быстрым и коротким (4-6 ч) действием - сальбутамол, фенотерол .
- Средства с быстрым и длительным (8-10 ч) действием - формотерол.
- Средства с медленным и длительным (12 ч) действием - салметерол.
- Средства с медленным и сверхдлительным (24 ч) действием - вилантерол , индакатерол , олодатерол .

Сальбутамол и фенотерол применяют при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких для купирования бронхоспазма и предупреждения предсказуемых приступов, вызванных провоцирующими факторами - физическим усилием, холодным воздухом, контактом с аллергенами. Формотерол и салметерол назначают с целью длительной превентивной терапии. Индакатерол, олодатерол и вилантерол применяют при хронической обструктивной болезни легких только для превентивной терапии.

При бронхиальной астме β_2 -адреномиметики комбинируют с ингаляционными глюкокортикоидами. После достижения контроля над приступами β_2 -адреномиметики отменяют и оставляют только ингаляционные глюкокортикоиды. При хронической обструктивной болезни легких применяют комбинированные препараты β_2 -адреномиметиков с ингаляционными м-холиноблокаторами.

При ингаляции β_2 -адреномиметиков возможны раздражение дыхательных путей, головокружение, инсомния, умеренная тахикардия, аритмия, метаболические нарушения. Частые, даже ежедневные ингаляции β_2 -адреномиметиков короткого действия свидетельствуют об утрате контроля над бронхообструктивными заболеваниями и необходимости пересмотра фармакотерапии.

М-холиноблокаторы. М-холиноблокаторы являются антагонистами м-холи-норецепторов бронхов. М-холинорецепторы локализованы в перибронхиаль-ных парасимпатических ганглиях, м₂-холинорецепторы - на пресинаптической мембране холинергических синапсов в бронхах, м₃-холинорецепторы - на мембране гладких мышц, бокаловидных клеток и клеток подслизистых бронхиальных желез.

Ингаляционные м-холиноблокаторы **ипратропия, тиотропия, умеклидиния, гликопиррония и аклидиния бромиды** и производное ипратропия **тровентол** как

четвертичные аммонийные соединения плохо всасываются со слизистой оболочки бронхов и селективно их расширяют. Незначительно уменьшают секрецию бронхиальной слизи без нарушений мукоцилиарного клиренса.

М-холиноблокаторы применяют ингаляционно при хронической обструк-тивной болезни легких и бронхиальной астме легкого и умеренно тяжелого течения. Они более эффективны при хронической обструктивной болезни легких, так как при этом заболевании повышен тонус блуждающего нерва. Ипратропия бромид (аэрозоль, раствор) и тровентол (аэрозоль) расширяют бронхи на протяжении 6 ч, аклидиния бромид (порошок) - в течение 12 ч, ти-отропия бромид (порошок, раствор), умеклидиния и гликопиррония бромиды (порошки) оказывают отсроченное и длительное, в течение 24 ч, действие.

М-холиноблокаторы комбинируют с β_2 -адреномиметиками и ингаляционными глюкокортикоидами. Они сохраняют эффективность у больных пожилого возраста, так как с возрастом чувствительность м-холинорецепторов не изменяется. М-холиноблокаторы не влияют на аллергический компонент бронхиальной астмы.

Диметилксантины. В пульмонологии применяют 1,3-диметилксантин **тео-филлин**. Он плохо растворяется в воде, поэтому для повышения растворимости рациональна комбинация с этилендиамином. Комбинированное средство, содержащее 80% теофиллина и 20% этилендиамина, получило название **амино-филлин**. В плазме этот комплекс диссоциирует с высвобождением теофиллина.

Теофиллин как антагонист аденозина блокирует А₁-рецепторы. Это сопровождается активацией аденилатциклазы и повышением синтеза цАМФ. Известно, что вдыхание аденозина провоцирует у больных бронхиальной астмой сильный бронхоспазм.

Второй механизм действия теофиллина - ингибирование изоферментов III, IV и V фосфодиэстеразы и замедление инактивации цАМФ. В гладких мышцах бронхов значительно возрастает содержание цАМФ, депонируются ионы кальция, уменьшаются активность киназы легких цепей миозина и образование актомиозина. В клетках бронхиального инфильтрата цАМФ препятствует синтезу и выделению медиаторов аллергии и воспаления.

Теофиллин и аминофиллин расширяют бронхи, улучшают мукоцилиарный клиренс, уменьшают легочное сосудистое сопротивление, тонизируют дыхательный центр, повышают выносливость диафрагмы и межреберных мышц. Увеличивают силу и частоту сердечных сокращений, кислородный запрос миокарда, расширяют коронарные, мозговые, почечные артерии, умеренно повышают диурез, тормозят агрегацию тромбоцитов.

При приеме внутрь биодоступность теофиллина составляет 90%. Связь с белками плазмы - около 60%. Теофиллин проникает через плаценту и в грудное молоко. Окисляется в печени изоферментами цитохрома P450 (основной - 1A2) с образованием неактивных метаболитов - 1,3-диметилмочевой кислоты и 3-метилксантина. У недоношенных детей теофиллин метилируется в кофеин. Неизмененный теофиллин и его метаболиты выводятся с мочой. У некурящих больных период полуэлиминации - 6-12 ч, у курящих - укорочен до 4-6 ч. У детей период полуэлиминации составляет 3,5 ч. При циррозе печени, сердечной и почечной недостаточности, отеке легких, вирусных инфекциях период полуэлиминации превышает 60 ч.

Теофиллин в таблетках с медленным высвобождением и аминофиллин принимают внутрь для превентивной терапии бронхиальной астмы (особенно эффективны при бронхиальной астме физического усилия) и хронической обструктивной болезни легких, если ингаляционные глюкокортикоиды и β -адреномиметики недостаточно эффективны. Максимальная концентрация

теофиллина в плазме при его приеме в таблетках с медленным высвобождением достигается через 6 ч. Аминофиллин вливают внутривенно медленно для купирования бронхоспазма и при апноэ недоношенных детей¹.

¹ Приступы остановки дыхания в течение 15 с в сочетании с брадикардией сопровождаются гипоксическим повреждением ЦНС.

Побочные эффекты теофиллина обусловлены накоплением цАМФ в ЦНС, сердце, гладких мышцах сосудов и желудочно-кишечном тракте. Возможны головная боль, головокружение, тревога, страх, тремор, инсомния, рвота, тахикардия, аритмия, боль за грудиной, падение АД, обострение язвенной болезни, гастроэзофагеальный рефлюкс. У больных эпилепсией, принимающих теофиллин, могут участиться парциальные и генерализованные припадки.

Теофиллин и аминофиллин противопоказаны при непереносимости пуринов, эпилепсии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, пароксизмальной тахикардии, экстрасистолии, инфаркте миокарда, повышенном или низком АД, геморрагическом инсульте, кровоизлиянии в сетчатку глаза, заболеваниях щитовидной железы, детям младше 12 лет. Применение при беременности допустимо только по строгим показаниям. На время лечения прекращают грудное вскармливание.

Лекарственные средства с противовоспалительным и противоаллергическим действием

Препараты глюкокортикоидов. При бронхообструктивных заболеваниях препараты глюкокортикоидов оказывают противовоспалительное, иммунодепрессивное и противоаллергическое действие. Подобно глюкокортикоидным гормонам они взаимодействуют в ядре клеток со стероидчувствительным элементом ДНК в регуляторной области генов (см. главу 63).

Глюкокортикоиды повышают синтез ингибитора фосфолипазы A₂ белка липокортина, поэтому подавляют липолиз мембранных фосфолипидов и образование метаболитов арахидоновой кислоты - лейкотриенов, простаглан-динов и ФАТ. Уменьшают активность протеолитических ферментов, тормозят продукцию хемоаттрактантов, миграцию эозинофилов и макрофагов в бронхи. Эти эффекты направлены на ослабление воспаления в бронхах.

Иммунодепрессивное и противоаллергическое действие препаратов глюкокортикоидов складывается из нескольких механизмов. Глюкокортикоиды нарушают продукцию интерлейкинов и ослабляют их активирующее влияние на иммунологические процессы:

- подавляют пролиферацию В-лимфоцитов, их трансформацию в плазматические клетки, синтез IgE и экспрессию высокоаффинных рецепторов Fc;
- уменьшают в бронхах количество тучных клеток, выделение из них гистамина и протеаз;
- тормозят образование лейкотриенов, простаглан-динов и ФАТ. Препараты глюкокортикоидов сенсибилизируют β-адренорецепторы и

усиливают расширение бронхов, вызываемое гормоном адреналином и β₂-адреномиметиками. Повышают синтез сурфактанта, улучшают мукоцилиарный транспорт, тормозят секрецию и уменьшают вязкость бронхиальной слизи.

Препараты глюкокортикоидов применяют для базисной терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких у пациентов с эозинофильным воспалением в бронхах и эозинофилией крови. Чаще применяют препараты глюкокортикоидов для ингаляционного введения - **бе-клومتазон, будесонид, флутиказон, циклесонид и мометазон** (табл. 36.2). Они

Таблица 36.2. Препараты глюкокортикоидов для ингаляционного введения

Препарат	Лекарственная форма	Всасывание в кровь со слизистой оболочки б
Беклометазон	Аэрозоль, порошок	5

Будесонид	Аэрозоль, раствор, суспензия, порошок	30
Флутиказон	Аэрозоль, порошок	10-30
Циклесонид	Аэрозоль	50
Мометазон	Аэрозоль	5-7

плохо всасываются в кровь со слизистой оболочки бронхов, поэтому оказывают местное противовоспалительное и противоаллергическое действие с минимальными резорбтивными побочными эффектами. Циклесонид деэте-рифичируется в активный стероид под влиянием эстераз бронхов. Клинический эффект ингаляционных глюкокортикоидов наступает через 7-10 дней применения.

Местные побочные эффекты ингаляционных глюкокортикоидов: охриплость голоса, чувство жжения в зеве и гортани, кашель, сухость во рту, канди-доз ротовой полости и глотки. Редко возникает парадоксальный бронхоспазм. У людей старше 55 лет, курильщиков и при ожирении повышается риск пневмонии.

Системные побочные эффекты возможны при использовании ингаляционных глюкокортикоидов в высоких дозах: уменьшается плотность костной ткани, повышается внутриглазное давление, развиваются катаракта, кровоточивость. Ингаляционные глюкокортикоиды назначают с осторожностью при туберкулезе и других инфекциях дыхательной системы, беременности. Они противопоказаны детям младше 4-6 лет. При неэффективности ингаляционных препаратов применяют глюкокортикоиды для резорбтивного действия.

Лекарственные средства, уменьшающие проницаемость мембраны тучных клеток. Выделение медиаторов аллергии и воспаления из тучных клеток нарушают антигистаминные средства - кромоглициевая кислота и кетотифен (см. главу 71).

Рофлумаиаст. Нестероидное противовоспалительное средство **рофлумаиаст**

и его активный метаболит N-оксид селективно ингибируют изофермент IV фосфодиэстеразы и вызывают накопление цАМФ в бронхах. Повышают депонирование ионов кальция в саркоплазматическом ретикулуме гладких мышц бронхов, тормозят миграцию в бронхи эозинофилов и нейтрофилов, выделение из этих клеток лейкотриена В₄, ФНОα, интерферона γ, нейтральной эластазы и других медиаторов аллергии и воспаления.

Рофлумаиаст всасывается из кишечника с биодоступностью 80%, преобразуется при участии изоферментов 1A2 и 3A4 цитохрома P450 в N-оксид. Связь с белками плазмы - 97-99%. Период полуэлиминации рофлумаиаста - 17 ч, N-оксида - 30 ч. Принимают внутрь при хронической обструктивной болезни легких тяжелого течения, эффективен при ее сочетании с сахарным диабе-

том 2-го типа и метаболическим синдромом. Рофлумаиаст понижает уровень глюкозы плазмы, уменьшает массу жировой ткани и риск развития сердечнососудистых осложнений. Побочное действие: головная боль, депрессия с суицидальными мыслями, анорексия, тошнота, рвота, диарея. Диспепсические расстройства обусловлены ингибированием фосфодиэстеразы IVD в нейронах, контролирующей моторику желудочно-кишечного тракта и рвотный рефлекс. Рофлумаиаст противопоказан при ХСН III-IV функциональных классов, печеночной недостаточности, иммунодефицитных и онкологических заболеваниях, туберкулезе, гепатите, беременности, людям моложе 18 лет. На время лечения прекращают грудное вскармливание.

Блокаторы лейкотриеновых рецепторов. Лейкотриены образуются в эозино-филах, базофилах, макрофагах и тучных клетках в ответ на воздействие IgE, холода и раздражающих агентов. Вначале арахидоновая кислота превращается в лейкотриен А₄ в реакции, катализируемой 5-липоксигеназой. Затем из него образуются лейкотриены В₄ и С₄. Лейкотриен С₄ превращается в лейкотриены D₄, E₄ и F₄ (см. рис. 69.1). В зависимости от химического строения выделяют цистениловые лейкотриены С₄, D₄, E₄, F₄ и непептидные лейкотриены А₄ и В₄.

Лейкотриеновые рецепторы при участии G-белка повышают активность фосфолипазы C, синтез ИФ₃ и ДАГ. При бронхиальной астме количество и чувствительность лейкотриеновых рецепторов увеличиваются.

Монтелукаст селективно блокирует рецепторы цистеинилового лейкотриена D₄. Он также ингибирует изофермент IV фосфодиэстеразы и вызывает накопление цАМФ. Препятствует эозинофильной и нейтрофильной инфильтрации мелких бронхов, их отеку и спазму, уменьшает продукцию супероксидных радикалов альвеолярными макрофагами. При приеме внутрь биодоступность монтелукаста составляет 64%. Связь с белками плазмы - 99%. Он проникает в грудное молоко. В печени окисляется изоферментами 2C9 и 3A4 цитохрома P450 в неактивные метаболиты. Период полуэлиминации составляет 2,7-5,5 ч.

Монтелукаст принимают внутрь для профилактики приступов бронхиальной астмы легкой и средней степеней тяжести. Он наиболее эффективен при бронхиальной астме физического усилия и аспирином-индуцированном респираторном заболевании. Монтелукаст назначают также при аллергическом рините. Среди побочных эффектов - головная боль, тревога, инсомния, сердцебиение, фарингит, диспепсия, гепатит, боль в скелетных мышцах, инфекции дыхательных путей. Монтелукаст противопоказан при циррозе печени, детям младше 15 лет, с осторожностью его назначают при беременности, на время приема прерывают грудное вскармливание.

Препараты моноклональных антител. Омализумаб - препарат рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител (IgG₁) к C_E-связывающему домену IgE. Селективно связывается с циркулирующим в крови IgE и препятствует его взаимодействию с высокоаффинными рецепторами Fc на тучных клетках и базофилах. При длительном применении уменьшает количество и экспрессию этих рецепторов. Тормозит продукцию медиаторов аллергии и воспаления, препятствует развитию эозинофильного воспаления в бронхах. Повышает чувствительность бронхов к действию глюкокортикоидов. Комплексы

омализумаба с IgE деполимеризуются протеолитическими ферментами в печени. Период полуэлиминации - около 26 дней.

Омализумаб вводят подкожно 1 раз в 2-4 нед для длительной превентивной терапии тяжелой и среднетяжелой бронхиальной астмы и хронической крапивницы у больных с высоким содержанием в плазме циркулирующих IgE. Количество свободных IgE начинает снижаться через час после инъекции и остается низким на протяжении нескольких недель, при крапивнице IgE исчезают из подкожной жировой клетчатки. Омализумаб может вызывать головную боль, назофарингит, аллергические реакции, повышает риск инфекций дыхательных путей. В месте инъекции иногда появляются эритема, отек, зуд и боль. При бронхиальной астме омализумаб противопоказан детям младше 6 лет, при крапивнице - детям младше 12 лет.

Меполизумаб и реслизумаб - препараты рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител (IgG₁) к интерлейкину-5. Связываются с интер-лейкином-5 в плазме и препятствуют его взаимодействию с α-цепью рецептора на мембране эозинофилов. Уменьшают продукцию, дифференцировку, мобилизацию в кровь и выживаемость эозинофилов, ослабляют эозинофильное воспаление в бронхах. Биодоступность при подкожной инъекции - 80%. Деполимеризуются протеолитическими ферментами. Период полуэлиминации меполизумаба - от 16 до 22 дней, реслизумаба - 24 дня.

Меполизумаб вводят подкожно, реслизумаб медленно внутривенно 1 раз в 4 нед для превентивной терапии тяжелой эозинофильной бронхиальной астмы у больных старше 18 лет. На фоне лечения не отменяют препараты глюкокортикоидов. Реслизумаб особенно эффективен при сочетании бронхиальной астмы с назальными полипами. Побочное действие: головная боль, эритема и боль в месте инъекции, боль в спине, абдоминальная боль, дерматит, опасность фарингита, инфекций дыхательных и мочевыводящих путей. При введении меполизумаба анафилактические реакции не регистрировались. Реслизумаб вызывал анафилаксию у 0,3% больных.

Способы доставки лекарственных средств в дыхательные пути

Первое устройство для ингаляции аэрозоля было применено в США еще в 1950-х годах. Несмотря на значительные усовершенствования, дозированные ингаляторы не обеспечивают полного поступления

лекарственных средств в бронхи. Только 10-20% дозы достигает бронхов, остальное количество проглатывается. Серьезной проблемой становится неумение больных координировать вдох с активацией ингалятора. Это неумение усугубляется одышкой и нарушением дыхательного паттерна, наибольшие затруднения возникают у детей и пожилых людей. В 1996 г. подписан Монреальский протокол об ограничении использования аэрозольных ингаляторов, содержащих в качестве пропеллента фреон, из-за его разрушающего действия на озоновый слой атмосферы.

Характеристика средств доставки ингаляционных лекарственных средств приведена в табл. 36.3.

Таблица 36.3. Преимущества и недостатки средств доставки лекарственных средств в бронхи

Устройство	Преимущества	Недостатки
Дозированный аэрозольный ингалятор	Оптимальный размер частиц лекарственного средства (3-4 мкм); доставка в глубокие участки дыхательных путей; портативность; простая техника ингаляции; низкая стоимость; не требуется заправка лекарственного средства перед ингаляцией	Необходимость четкой координации сложность введения лекарственного лекарственного средства в ротовой использовании у детей и пожилых использования в бессознательном с мягкое небо с рефлекторным прерв неблагоприятное влияние фреона на
Дозированный аэрозольный ингалятор со спейсером	Требуется меньше навыков координации; можно вводить лекарственное средство в большой дозе; крупные частицы осаждаются на стенке спейсера, а не в ротовой полости; ослабляется действие холодного фреона на мягкое небо; относительно невысокая цена устройства	Громоздкость (объем спейсера - 75 электростатический заряд спейсера лекарственного средства в дыхатель
Дозированный порошковый ингалятор	Требуется меньше навыков координации; возможность создавать высокую концентрацию лекарственного средства в дыхательных путях; активация вдохом; наличие счетчика доз; портативность; не содержит фреона	Требуется интенсивный инспиратор должен быть мощным, недопустим лекарственного средства в ротовой ингаляции; высокая стоимость
Небулайзер	Требуется меньше навыков координации; лекарственное средство можно вводить в высокой дозе с минимальной потерей; образуется однородный высокодисперсный аэрозоль, половина частиц имеет размеры 1-5 мкм; в контур подачи включается кислород; возможность использования в любом возрасте, при любом физическом состоянии, в домашних условиях, машине скорой помощи; возможность длительной, в течение нескольких часов, ингаляции (постоянная небулизация); не выделяется фреон. Портативный вибрационный электронно-сетчатый небулайзер не нуждается в источнике энергии, не нагревает вводимую жидкость, позволяет вводить любые лекарственные средства в индивидуальных дозе и ритме	Пневматический компрессионный источника питания; при его исполь теряется при вдохе и 20% задержив помощью ультразвукового небу-ла глюкокортикоидов и неустойчивые нагревает раствор); аэрозоль выделя окружающую среду; опасность мик стоимость

Препараты сурфактанта

Сурфактант (от англ. surface active agent - поверхностно-активное вещество) состоит из фосфолипидов и белков, синтезируется в альвеолах легких, выстилает их изнутри, препятствует спадению альвеол в конце выдоха.

Препараты сурфактанта - **порактант альфа** и **сурфактант-БЛ*** - вводят эн-дотрахеально на фоне ИВЛ для заместительной терапии при респираторном дистресс-синдроме у новорожденных с массой тела более 800 г. Введение начинают немедленно после рождения ребенка и даже до завершения родов. Препараты сурфактанта способствуют включению в газообмен дополнительных участков легочной паренхимы, стимулируют синтез эндогенного сурфактан-та, увеличивают парциальное напряжение кислорода в артериальной крови и насыщение гемоглобина кислородом, ликвидируют гиперкапнию. Улучшают мукоцилиарный клиренс и облегчают отделение бронхиальной слизи. Повышают активность альвеолярных макрофагов. Препараты сурфактанта полностью деполимеризуются в легких. Они противопоказаны при пневмотораксе, эмфиземе легких с утечкой воздуха, несовместимых с жизнью пороках развития, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Синтез эндогенного сурфактанта стимулируют препараты глюкокортикоидов, аминофиллин, бромгексин, амброксол.

Лекарственные средства, применяемые при отеке легких

При отеке легких в альвеолах и интерстициальной ткани накапливается жидкость. Гидростатический отек легких возникает, когда давление крови в легочных капиллярах превышает 7-10 мм рт.ст., жидкость быстро поступает в ткань легких и не успевает удаляться через лимфатические пути. Причины гидростатического отека - сердечная недостаточность, стеноз двухстворчатого (митрального) клапана и клапанов аорты, аритмия, эмболия легочной артерии, тяжелый приступ бронхиальной астмы, пневмоторакс.

Чаще всего возникает кардиогенный отек легких из-за ослабления сократительной функции левого желудочка сердца и легочной гипертензии. Застой крови в легких сопровождается ростом гидростатического давления в капиллярах и транссудацией.

При мембраногенном отеке повреждение легких вызывают травмы грудной клетки, воздействие токсических газов, бактериальных токсинов, эндогенных патологических продуктов. Причиной отека легких может стать снижение коллоидно-осмотического давления плазмы вследствие гипоальбуминемии.

Меры неотложной помощи при отеке легких включают респираторную поддержку (ИВЛ, ингаляцию увлажненного кислорода), снижение гидростатического давления в капиллярах легких. Капиллярное давление уменьшают с помощью ганглиоблокатора азаметония бромид и вазодилататоров нитроглицерина и нитропруссида натрия дигидрата. При внутривенном введении они расширяют вены и во вторую очередь артерии, уменьшают преднагрузку, постнагрузку на сердце и венозный застой в легких. Противопоказаны при инфаркте миокарда правого желудочка, митральном и аортальном стенозе, низком АД, ЧСС больше 110 в минуту.

Для уменьшения ОЦК, преднагрузки и АД применяют сильнодействующее мочегонное средство фуросемид. При артериальной гипертензии, осложненной отеком легких, эффективны ИАПФ: каптоприл под язык или эналаприлат в вену. Гемодинамически значимую аритмию купируют электрической дефибрилляцией и антиаритмическими средствами. Бронхоспазм устраняют ингаляцией β-адреномиметиков с коротким эффектом. Сердечные сокращения усиливают внутривенной инъекцией сердечного гликозида дигоксина. Он противопоказан при аортальном и митральном стенозе. Для уменьшения проницаемости капилляров и воспаления в легких применяют препараты глюкокортикоидов.

Опиоидный анальгетик морфин уменьшает избыточное выделение катехоламинов, одышку, непродуктивную работу дыхательных мышц, преднагрузку на сердце и заполнение кровью малого круга кровообращения.

Глава 37 СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ. НЕСТЕРОИДНЫЕ КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

Сердечные гликозиды (от греч. *glykys* - сладкий) - безазотистые соединения растительного происхождения, оказывают кардиотоническое действие, применяются для лечения ХСН.

ХСН - группа различных по механизму развития патологических состояний, при которых сердце постепенно утрачивает способность обеспечивать необходимый уровень кровоснабжения органов и тканей, органы не получают в достаточном количестве кислород и питательные вещества, плохо удаляются продукты метаболизма. Самая распространенная форма - сердечная недостаточность, обусловленная систолической дисфункцией левого желудочка. У больных уменьшается сердечный

выброс, увеличиваются преднагрузка, ЧСС, ОЦК, суживаются артерии, возникают гипертрофия и ремоделирование миокарда.

Для ХСН характерен дисбаланс нейрогуморальных факторов: повышается секреция вазопрессина (АДГ), норадреналина, адреналина, эндотелинов, ренина, цитокинов, уменьшается секреция NO, простагличлина и эндотели-ального гиперполяризующего фактора. В миокарде нарастает энергетический дефицит из-за переключения энергопродукции с митохондриального окисления свободных жирных кислот и глюкозы на гликолиз. Содержание АТФ и креатинфосфата в сердце уменьшается на 30-40%.

Лечебные свойства растений, содержащих сердечные гликозиды, были известны в Древнем Египте за 1600 лет до н.э. Египтяне использовали средиземноморское растение морской лук (*Urginea maritima*) как рвотное, слабительное, противовоспалительное и мочегонное средство.

В 1785 г. английский врач Уильям Уитеринг (1741-1799) издал небольшую монографию «Описание наперстянки и некоторых проблем ее применения с практическими замечаниями о водянке и других заболеваниях» (An account of the foxglove and some of its medical uses: with practical remarks on dropsy and other diseases). В книге рассмотрено терапевтическое действие листьев западноевропейской наперстянки пурпуровой (*Digitalis purpurea*). Сведения об этом растении Уитеринг почерпнул из списка трав, которые применяла знахарка из графства Шропшир. Он впервые описал правила сбора наперстянки, установил дозу порошка листьев наперстянки (0,12-0,36 г 2 раза в сутки) и схему применения («назначать до появления признаков интоксикации, а затем отменять на некоторое время»), поставил вопрос о необходимости индивидуального подхода к лечению, перечислил симптомы гликозидной интоксикации (рвота, возбуждение, нарушение цветового зрения, недержание мочи, брадикардия, судороги). Уитеринг успешно применил порошок и настой листьев наперстянки для лечения 163 пациентов, страдавших «водянкой», и доказал, что наперстянка усиливает сердечные сокращения, а ее мочегонный эффект при «водянке» является вторичным. В 1875 г. Освальд Шмидеберг выделил гликозид наперстянки пурпуровой - дигитоксин.

В XIX в. для лечения сердечной недостаточности стали применять наперстянку шерстистую (*Digitalis lanata*). Ее природный ареал - Балканский полуостров, Молдавия, Приднестровье. Длительное время препараты наперстянки пурпуровой и шерстистой назначали при отеках сердечного и внесердечного происхождения, даже для лечения туберкулеза и плеврита. В начале XX в. препараты наперстянки стали применять при фибрилляции предсердий.

Освоение географических ареалов растительного мира способствовало открытию новых гликозидсодержащих растений. В 1865 г. врач экспедиции Дэвида Ливингсто-на Дэвид Кирк обратил внимание на замедление ритма сокращений своего сердца каждый раз, когда чистил зубы зубной щеткой, лежавшей в сумке рядом с образцами стрельного яда из семян древовидной лианы Восточной Африки строфанта гладкого (*Strophanthus kombe*). В этом же году профессор Петербургской медико-хирургической академии Евгений Венцеславович Пеликан представил доказательства специфического действия на сердце строфанта, а год спустя - олеандра. В 1885-1890 гг. английский ученый Томас Фрезер выделил строфантин.

В конце XIX в. центром изучения сердечных гликозидов стала клиника Сергея Петровича Боткина, в которой экспериментальную лабораторию возглавлял Иван Петрович Павлов. Ученики Боткина и Павлова установили благоприятное влияние на кровообращение горицвета (Н.А. Бубнов), морозника (Н.Я. Чистович) и кендыря (Д.А. Соколов).

В 1896 г. основатель кафедры фармакологии Императорского Томского университета Павел Васильевич Буржинский установил, что гликозид периплоцин, выделенный химиком Э.А. Леманом из корня обвойника греческого, действует на сердце подобно гликозидам наперстянки, описал переходную и токсическую фазы интоксикации сердечными гликозидами.

В 1920-е годы заведующий кафедрой фармакологии Томского университета и затем Томского медицинского института Николай Васильевич Вершинин предложил заменить западноевропейскую наперстянку пурпуровую отечественной наперстянкой крупноцветковой (*Digitalis grandiflora*). Она распространена в европейской части России, на Северном Кавказе и Урале. Во время Великой Отечественной войны ученые Томского медицинского института - фармакологи Н.В. Вершинин, Евгения Михайловна Думенова и терапевт Дмитрий Дмитриевич Яблоков - ввели в медицинскую

практику препараты желтушника, оказывающие, подобно строфантину, лечебное действие при острой сердечной недостаточности.

Молекулы сердечных гликозидов состоят из двух частей - сахаристой (гли-кон) и несакхаристой (агликон), - соединенных эфирной связью. У дигоксина гликон представлен D-дигитоксозой, агликон дигоксигенин имеет стероидную структуру с Δ^5 -конфигурацией колец. Метильные группы в стероидном кольце усиливают кардиотоническое действие. В положении C₁₇ стероидного ядра присоединено ненасыщенное лактоновое кольцо.

Сердечные гликозиды с пятичленным лактоновым кольцом получили название «карденолиды». Гликозиды с шестичленным лактоновым кольцом относят к классу буфадиенолидов. Карденолидами являются большинство сердечных гликозидов, включая дигоксин. Буфадиенолиды обнаружены в морском луке, морознике

и секрете кожных желез лягушек и жаб (*Bufo* - род жаб). Земноводные в эволюции стали синтезировать буфадиенолиды как средства защиты от хищников и для регуляции водно-солевого обмена через кожу. Они особенно необходимы земноводным, мигрирующим между ареалами с различным содержанием натрия хлорида в воде: из засушливых мест обитания в районы с высокой влажностью.

Эндогенные кардиотонические стероиды - карденолид убаин и буфадиенолиды маринобуфагенин и его предшественник телоцинобуфагин - обнаружены в крови и моче млекопитающих и человека. Эти вещества, блокируя Na⁺,K⁺-зависимую АТФазу сердца, почек и гладких мышц, усиливают сердечные сокращения, поддерживают гомеостаз ионов натрия и натрийурез, суживают сосуды. Они активируют путь клеточной сигнализации, ответственный за развитие гипертрофии и фиброза миокарда. Убаин, как нейrogормон, повышает активность симпатoadреналовой системы и РАС.

Фармакодинамика сердечных гликозидов

Действие на миокард. Сердечные гликозиды оказывают положительное ино-и тонотропное действие и отрицательный хроно- и дромотропный эффект.

Положительное инотропное (кардиотоническое, систолическое) действие. При отсутствии сердечной недостаточности сердечные гликозиды усиливают сердечную деятельность, но одновременно вызывают брадикардию и спазм периферических артерий, поэтому минутный объем крови уменьшается, а прирост силы сердечных сокращений направлен на преодоление повышенного сосудистого сопротивления и не сопровождается улучшением кровоснабжения органов.

При ХСН сердечные гликозиды нормализуют увеличенный симпатический тонус, препятствуют избыточному образованию ренина, ангиотензина II и катехоламинов, благодаря этому снижают ЧСС, вызывают расширение артерий, уменьшают их сопротивление и улучшают кровоснабжение органов.

Под влиянием сердечных гликозидов систола становится более энергичной и короткой, кривая Франка-Старлинга (зависимость силы сокращений сердца от давления или объема крови в полости желудочков) сдвигается вверх и влево. Фракция выброса растет не за счет избыточного растяжения мышечных волокон (тоногенной дилатации), а в результате увеличения сократимости миокарда. Это имеет терапевтическое значение, так как при выраженном растяжении миокарда (конечный диастолический объем - более 260 мл) или конечно-диастолическом давлении в полости левого желудочка выше 18-20 мм рт.ст. механизм Франка-Старлинга перестает действовать. При переполнении желудочков кровью сердечный выброс уменьшается, возникает митральная регургитация, повышается потребность сердца в кислороде.

Основное значение в механизме кардиотонического действия сердечных гликозидов имеет изменение электролитного обмена миокарда (рис. 37.1).

Сердечные гликозиды повышают в кардиомиоцитах содержание свободных ионов кальция. Как известно, Ca²⁺ транспортируется в кардиомиоциты по потенциалзависимым каналам L-типа при деполяризации сарколеммы во время систолы. Поступившие в саркоплазму ионы высвобождают ионы кальция из саркоплазматического ретикула (депо, в котором Ca²⁺ связан с белком кальсеквестрином). После достижения в саркоплазме концентрации свободных ионов кальция более 10⁻⁶ М образуется актомиозин и активируется АТФаза миозина.

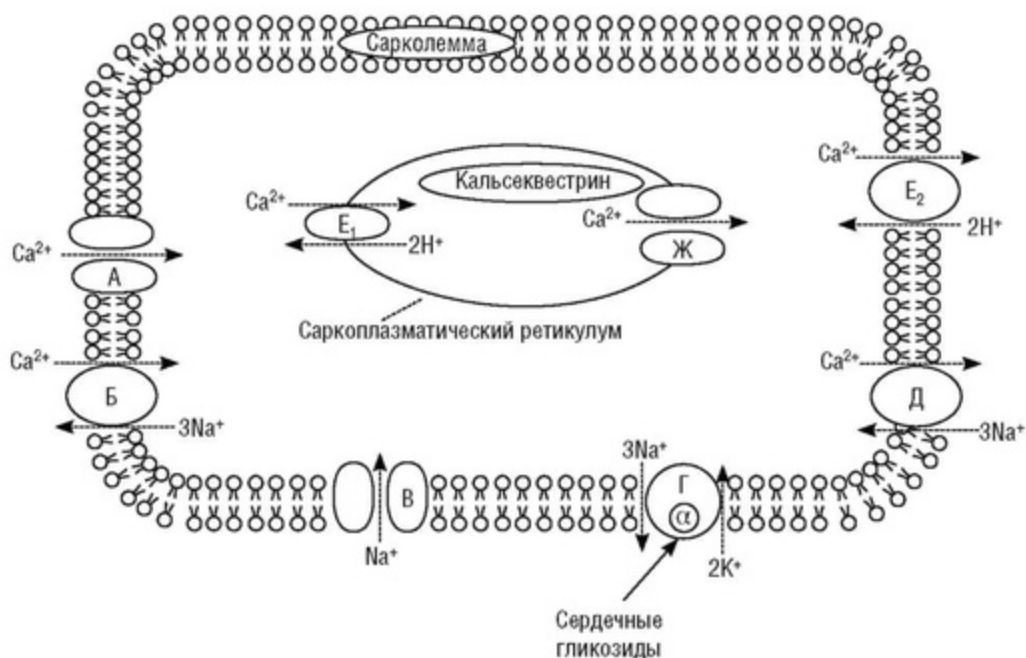


Рис. 37.1. Влияние сердечных гликозидов на обмен электролитов в миокарде: А - кальциевый канал L-типа в сарколемме; Б - $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник (во время деполяризации); В - натриевый канал; Г - Na^+, K^+ -зависимая АТФаза; Д - $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник (во время потенциала покоя); Е₁, Е₂ - Ca^{2+} -зависимая АТФаза; Ж - кальциевый канал саркоплазматического ретикулума

Реполаризацию сарколеммы (восстановление потенциала покоя) осуществляет Na^+, K^+ -зависимая АТФаза. Этот фермент удаляет из кардиомиоцитов три иона натрия, вошедших при деполяризации, в обмен на возврат в саркоплазму двух ионов калия. Транспорт ионов происходит активно, против электрохимического градиента, с использованием энергии АТФ.

Во время реполяризации ионы кальция при участии Ca^{2+} -зависимой АТФазы возвращаются в саркоплазматический ретикулум и удаляются во внеклеточную среду.

Концентрацию ионов кальция в кардиомиоцитах регулируют также $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменники. Во время деполяризации $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник удаляет из кардиомиоцитов три вошедших иона натрия и пропускает в саркоплазму ион кальция. Во время реполяризации другой $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник транспортирует в кардиомиоциты три иона натрия и выводит ион кальция. Ионы натрия переносятся по электрохимическому градиенту.

В терапевтических дозах сердечные гликозиды обратимо примерно на 35% ингибируют Na^+, K^+ -зависимую АТФазу, связываясь лактоновым кольцом с сульфгидрильными группами α -субъединицы фосфорилированного фермента на внешней поверхности сарколеммы. Ионы калия дефосфорилируют Na^+, K^+ -зависимую АТФазу, что ослабляет эффект сердечных гликозидов.

При ингибировании Na^+, K^+ -зависимой АТФазы ионы натрия во время реполяризации полностью не выводятся из кардиомиоцитов. Вследствие

этого уменьшается электрохимический градиент для входа ионов натрия и нарушается функционирование $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника. Ионы кальция задерживаются в кардиомиоцитах и депонируются в саркоплазматическом ретикулуме. При последующем потенциале действия большое количество ионов кальция выходит в саркоплазму и участвует в образовании актомиозина. Ca^{2+} -зависимая АТФаза резистентна к действию сердечных гликозидов в терапевтических дозах.

Сердечные гликозиды устраняют дефицит ионов калия в кардиомиоцитах, так как тормозят повышенную при ХСН секрецию минералокортикоида альдостерона. Только при гликозидной интоксикации из-за выраженной блокады Na^+, K^+ -зависимой АТФазы возникает дефицит ионов калия в миокарде (ги-покалигестия).

У большинства больных ХСН сердечные гликозиды не повышают кислородный запрос миокарда. Они уменьшают тахикардию и растяжение левого желудочка остаточным объемом крови, улучшают утилизацию глюкозы, лактата, пирувата, повышают сопряженность окисления и фосфорилирования, синтез макроэргов и гликогена. Только при внутривенном введении в больших дозах больным с распространенным атеросклерозом аорты и ее крупных ветвей сердечные гликозиды могут вызывать спазм периферических и коронарных сосудов, ухудшать кровоснабжение миокарда и повышать потребность сердца в кислороде.

Положительное тонотропное действие. Сердечные гликозиды препятствуют миогенной дилатации желудочков при ХСН. При их применении утрачивается значение тоногенной дилатации в обеспечении адекватного сердечного выброса, улучшаются биоэнергетика и синтез гликогена в миокарде.

Отрицательное хронотропное (диастолическое) действие. Сердечные гликозиды в терапевтических дозах устраняют тахикардию и нормализуют ЧСС.

При ХСН тахикардия служит вторым после тоногенной дилатации адаптационным механизмом, направленным на поддержание минутного объема крови. Однако укорочение диастолы при тахикардии ухудшает кровоснабжение сердца и истощает его энергетические ресурсы.

Тахикардия у больных ХСН развивается на фоне снижения парасимпатического и увеличения симпатического тонуса. При низком сердечном выбросе уменьшается раздражение барорецепторов аорты и каротидного синуса - окончаний афферентных волокон блуждающего нерва. Это сопровождается ослаблением артериального барорефлекса и парасимпатического влияния на сердце. Симпатическую активацию вызывает раздражение барорецепторов правого предсердия и вен застойным объемом крови (рефлекс Бейнбриджа).

Сердечные гликозиды при ХСН увеличивают парасимпатическое влияние на сердце и ослабляют симпатическое. Они усиливают сердечные сокращения и создают мощную пульсовую волну крови во время систолы левого желудочка, что активизирует артериальный парасимпатический барорефлекс. Кроме того, сердечные гликозиды сенситизируют барорецепторный механизм в каротидном синусе и увеличивают выделение ацетилхолина из холинергических окончаний в сердце. Они также повышают венозный возврат крови в сердце и устраняют рефлекс Бейнбриджа.

Сердечные гликозиды не влияют на ЧСС при тахикардии на фоне тампонады сердца и перикардита, когда отсутствует систолическая дисфункция.

Отрицательное дромотропное действие. Сердечные гликозиды уменьшают атриовентрикулярную проводимость, так как усиливают влияние блуждающего нерва на атриовентрикулярный узел и прямо удлиняют его рефрактерный период. Напротив, они укорачивают рефрактерный период кардиомиоцитов предсердий и волокон Пуркинье в желудочках.

При фибрилляции предсердий сердечные гликозиды вызывают «дробление» волн мерцания. Это увеличивает поток потенциалов действия через атрио-вентрикулярный узел с последующим уменьшением проводимости.

Влияние на гемодинамику. Сердечные гликозиды оказывают благоприятное влияние на гемодинамику у больных ХСН.

- Увеличивают минутный объем крови благодаря усилению сердечных сокращений и несмотря на ликвидацию тахикардии.
- Нормализуют АД.
- Вызывают разгрузку венозной части большого круга кровообращения, снижают венозное давление.
- Уменьшают остаточный объем крови, диастолическое давление в левом желудочке и его напряжение.
- Снижают давление в сосудах малого круга кровообращения, что препятствует отеку легких, улучшает газообмен и насыщение крови кислородом (становятся менее выраженными цианоз, одышка, гипоксия тканей, метаболический ацидоз).

- Ускоряют кровоток.

Мочегонное действие. Сердечные гликозиды уменьшают ОЦК и ликвидируют отеки у больных ХСН. Они увеличивают кровоток в почках, ускоряют фильтрацию, подавляют секрецию вазопрессина (АДГ) и альдостерона. При изменении баланса гормонов тормозится реабсорбция ионов натрия и воды, в организме сохраняются ионы калия. Сердечные гликозиды не оказывают мочегонного действия при отеках, не связанных с ХСН.

Фармакокинетика сердечных гликозидов

Сердечный гликозид наперстянки шерстистой **дигоксин** содержит два гидроксила в стероидном ядре. Его биодоступность при приеме внутрь составляет 70-80%, так как гликозид удаляется из эпителия в просвет кишечника глико-протеином Р. У 10% людей в кишечнике обитает бактерия *Eubacterium lentum*, превращающая дигоксин в неактивное соединение. Это может стать причиной привыкания. У больных с застоем крови в системе воротной вены всасывание дигоксина в кишечнике существенно замедляется, но по мере ликвидации застойных явлений биодоступность возрастает, что потребует коррекции дозы. Связь дигоксина с белками плазмы - 20-40%.

Дигоксин проникает через плаценту, выводится с мочой в неизмененном виде, умеренно кумулирует, коэффициент его элиминации равен 20%, период полуэлиминации - 30-40 ч. Полная терапевтическая доза покидает организм в течение 5-7 сут.

Применение сердечных гликозидов

В кардиологии применяют дигоксин. Его принимают внутрь (начало действия - через 40-60 мин) или вводят внутривенно (начало действия - через 10-20 мин). При внутривенном вливании концентрация дигоксина в плазме быстро повышается. Это создает опасность передозировки и интоксикации. Для равномерного распределения в организме дигоксин вводят медленно, в течение 3-5 мин, в 10-20 мл 5% раствора глюкозы*. Внутримышечные инъекции недопустимы из-за опасности некроза. Дигоксин назначают:

- больным ХСН с фракцией выброса левого желудочка <40% в сочетании с постоянной тахисистолической формой фибрилляции предсердий;
- больным ХСН III-IV функциональных классов с фракцией выброса левого желудочка <40%, если малоэффективна терапия иАПФ, блокаторами АТ₁-рецепторов ангиотензина II, β-адреноблокаторами или мочегонными средствами.

Эффективность терапии дигоксином оценивают согласно следующим критериям:

- уменьшается выраженность клинических симптомов ХСН - одышки, цианоза, периферических отеков;
- ЧСС в покое снижается до 60-70 в минуту;
- повышается толерантность к физической нагрузке;
- на ЭКГ удлиняется до нормы интервал P-P, умеренно удлиняется интервал P-Q, сокращается комплекс QRS;
- улучшается внутрисердечная и системная гемодинамика;
- терапевтическая концентрация в плазме, определенная радиоиммунным методом, составляет 0,5-0,8 нг/мл (токсическая концентрация - 2,0-2,5 нг/мл).

Обычные начальная и поддерживающая дозы дигоксина - 0,125-0,25 мг/сут. Больным старше 70 лет, пациентам с заболеваниями почек или низкой массой тела назначают 0,125 мг в сутки или через сутки.

Противопоказания к применению дигоксина

Абсолютные противопоказания:

- отравление дигоксином или подозрение на него;
- атриовентрикулярная блокада II-III степеней;

- ▶ аллергические реакции (бывают редко). Относительные противопоказания:
- ▶ выраженная синусовая брадикардия (пульс менее 50 в минуту);
- ▶ фибрилляция предсердий с редким ритмом (мерцательная брадиаритмия);
- ▶ синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (потенциалы действия из-за низкой атриовентрикулярной проводимости распространяются по дополнительному пути и создают опасность пароксизмальной тахикардии);
- ▶ атриовентрикулярная блокада I степени;
- ▶ желудочковые аритмии;
- ▶ синдром гиперчувствительности барорецепторов аорты и каротидного синуса;
- ▶ ХСН с фракцией выброса >45%;
- ▶ хроническая недостаточность правого желудочка;
- ▶ диастолическая сердечная недостаточность;
- ▶ ИБС (особенно нестабильная стенокардия и состояние после инфаркта миокарда);
- ▶ обструктивная форма гипертрофической кардиомиопатии;
- ▶ гипокалиемия;
- ▶ гиперкальциемия;
- ▶ почечная недостаточность;
- ▶ тяжелые заболевания легких (дыхательная недостаточность II-III степеней).

Гликозидная интоксикация

Сердечные гликозиды обладают малой широтой терапевтического действия и могут вызывать интоксикацию у 0,5-1% больных ХСН. Симптомы интоксикации условно делят на кардиальные и внекардиальные.

Кардиальные симптомы. Нарушения со стороны сердца возникают в 51-90% случаев гликозидной интоксикации и характеризуются сменой двух стадий - переходной и токсической.

В переходной стадии возникает брадикардия и замедляется атриовентрикулярное проведение. Эти нарушения обусловлены рефлекторным повышением тонуса блуждающего нерва. Растет пульсовое давление.

В токсической стадии возвращаются симптомы сердечной недостаточности, появляются коронарная недостаточность и аритмия (пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия, желудочковая экстрасистолия, желудочковая аритмия типа «пируэт», остановка синусного узла, атриовентрикулярная блокада II-III степеней).

В токсической дозе сердечные гликозиды блокируют Na^+, K^+ -зависимую АТФазу на 60% и более и вызывают гипокалигистию - дефицит ионов калия в кардиомиоцитах. Гипокалигистия в сочетании с задержкой в клетках ионов натрия уменьшает поляризацию сарколеммы и отрицательный потенциал покоя. Это нарушает последующую деполяризацию и ослабляет сокращения. Гипокалигистия отрицательно сказывается на синтезе макроэргов, гликогена, белка, способствует развитию внутриклеточного ацидоза и внеклеточного алкалоза.

В области миофибрилл значительно увеличивается содержание ионов кальция, поскольку нарушаются функционирование $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника во время реполяризации и удаление ионов кальция из-за блокады Ca^{2+} -зависимой

АТФазы.

Мембранная Na^+, K^+ -зависимая АТФаза разных отделов сердца проявляет неодинаковую чувствительность к сердечным гликозидам. Они в 2,5 раза сильнее блокируют Na^+, K^+ -зависимую АТФазу проводящей системы, чем соответствующий фермент сократительного миокарда. По этой причине в картине интоксикации ведущую роль играют нарушения сердечного ритма. Избыточное поступление в клетки проводящей системы ионов кальция, а также выделение норадреналина из симпатических окончаний сопровождаются появлением эктопических очагов автоматизма, способных к спонтанной деполяризации.

Ионы кальция затрудняют развитие диастолы, повреждают лизосомы и высвобождают ферменты, вызывающие некроз миокарда. Ослабление систолы и неполноценная диастола ухудшают изгнание крови из полостей желудочков, что нарушает субэндокардиальный кровоток и усугубляет ишемию миокарда.

Сердечные гликозиды в токсических дозах увеличивают тонус вен и артерий. Рост пред- и постнагрузки на сердце ускоряет развитие декомпенсации.

Внекардиальные симптомы. При гликозидной интоксикации возникают диспепсия и неврологические нарушения. Редко диагностируют тромбоцитопению, аллергический васкулит, гинекомастию, бронхоспазм.

Диспепсические расстройства включают:

- ▶ анорексию в результате накопления норадреналина в пищевом центре гипоталамуса;
- ▶ тошноту и рвоту, вызванные действием дофамина на триггерную зону рвотного центра и ядро солитарного тракта блуждающего нерва;
- ▶ спастическую боль в животе и диарею на фоне повышенного тонуса блуждающего нерва;
- ▶ некроз кишечника из-за спазма сосудов брыжейки. Неврологические проявления интоксикации обусловлены блокадой Na^+, K^+ -

зависимой АТФазы нейронов центральной и периферической нервной системы. При этом нарушаются выделение и кругооборот нейромедиаторов. У пострадавших появляются:

- ▶ утомление, головная боль, мышечная слабость;
- ▶ страх, бред, галлюцинации, судороги;
- ▶ выпадение полей зрения, микро- и макropsия, ксантопия (предметы кажутся окрашенными в желтый или зеленый цвет).

Лечение гликозидной интоксикации. Прежде всего необходимо отменить сердечные гликозиды и другие лекарственные средства, повышающие концентрацию гликозидов в плазме и чувствительность к ним, например амиодарон. Для успешной терапии определяют концентрацию электролитов в плазме и проводят мониторинг ЭКГ. Назначают 50-100 г активированного угля (физический антагонист), в том числе при введении сердечных гликозидов внутривенно, так как они подвергаются энтерогепатической циркуляции.

Наибольшую сложность представляет купирование аритмий, вызванных сердечными гликозидами в токсических дозах. Антиаритмическая терапия включает следующие мероприятия:

- ▶ ликвидацию гипокалиемии и уменьшение связывания сердечных гликозидов с Na^+, K^+ -зависимой АТФазой (при концентрации ионов калия в плазме ниже 4 ммоль/л вводят внутривенно препараты калия одновременно с его проводниками через мембраны, например, калия и магния аспарагинат или поляризующую смесь¹);
- ▶ связывание ионов кальция в плазме, чтобы уменьшить их поступление в кардиомиоциты (внутривенно натрия цитрат);
- ▶ введение антиаритмических средств, не снижающих атриовентрикулярную проводимость и сократительную функцию сердца;

¹ Поляризирующая смесь представляет собой раствор калия хлорида в 5% растворе глюкозы* с добавлением инсулина растворимого [человеческого генно-инженерного] и аскорбиновой кислоты.

- уменьшение аритмогенного действия норадреналина (при тахикардии и аритмии внутривенно вводят β -адреноблокаторы);
- химическую инактивацию сердечных гликозидов в крови с помощью внутримышечного введения донатора сульфгидрильных групп димеркап-топропансульфоната натрия (унитиол[®]).

НЕСТЕРОИДНЫЕ КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Нестероидное кардиотоническое средство, производное пиридазинона **левосимендан** усиливает сердечные сокращения как сенситизатор кальция. В начале систолы при высокой концентрации ионов кальция в саркоплазме кардиомиоцитов левосимендан связывается с тропонином и повышает его сродство к Ca^{2+} . Конформация тропонина изменяется, он легче отодвигает нить тропомиозина и освобождает головку миозина для взаимодействия с актином. Во время диастолы концентрация ионов кальция снижается, поэтому связь левосимендана с тропонином разрывается. Кроме того, левосимендан блокирует изофермент III фосфодиэстеразы и вызывает накопление в миокарде цАМФ, препятствует апоптозу кардиомиоцитов, оказывает противовоспалительное действие.

Левосимендан увеличивает ударный и минутный объем крови, умеренно повышает ЧСС. Расширяет коронарные и периферические артерии, так как тормозит выделение эндотелина-1, активирует АТФ-зависимые калиевые каналы гладких мышц и вызывает гиперполяризацию. Уменьшает АД, преднагрузку, постнагрузку и давление в малом круге кровообращения, повышает доставку кислорода к миокарду, усиливает почечный кровоток.

Связь левосимендана с альбуминами плазмы - 98%. Левосимендан большей частью конъюгирует в печени с глутатионом с образованием неактивного метаболита, который выводится с мочой и желчью. Около 5% дозы окисляется в кишечнике в аминифенилпиразидон (OR-1855). Он всасывается в кровь и ацетируется N-ацетилтрансферазой в активный метаболит OR-1896. Скорость ацетилирования зависит от экспрессии гена этого фермента и различается в популяции в несколько раз. Период полуэлиминации левосимендана составляет 1 ч, метаболитов - 75-80 ч. Действие левосимендана продолжается

6-24 ч.

Левосимендан вводят внутривенно. Он замедляет прогрессирование лево-желудочковой сердечной недостаточности у больных инфарктом миокарда, улучшает гемодинамику при острой сердечной недостаточности с низким систолическим выбросом.

Побочные эффекты левосимендана более выражены в первые 3 дня применения. Он может вызывать головную боль, головокружение, тошноту, артериальную гипотензию, тахикардию, трепетание и фибрилляцию предсердий, экс-трасистолию, гипокалиемию. Привыкание и синдром отдачи не характерны. Левосимендан противопоказан при тяжелой артериальной гипотензии (систолическое АД ниже 85 мм рт.ст.), выраженной тахикардии (пульс - 120 в минуту), почечной и печеночной недостаточности, гиповолемии, гипокалиемии, людям моложе 18 лет.

АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Антиаритмические средства применяют для устранения или предупреждения нарушений ритма сердечных сокращений различной этиологии. Большинство антиаритмических средств оказывает лечебное действие при та-хиаритмиях. При брадикардии и атриовентрикулярной блокаде применяют м-холиноблокатор атропин.

Нарушения сердечного ритма нередко служат жизненным показанием к неотложному введению антиаритмических средств. В последние годы был установлен парадоксальный факт, что антиаритмические средства сами могут вызывать аритмии. Аритмогенное действие и опасность гемодинамических нарушений ограничивают применение антиаритмических средств при аритмиях с минимальными клиническими проявлениями.

В 1749 г. было предложено принимать хинин при «упорных сердцебиениях». В 1912 году к известному немецкому кардиологу Карлу Фридриху Венкебаху (1864- 1940) обратился купец по поводу приступа сердцебиения. Венкебах поставил диагноз фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии), но объяснил больному, что ее купирование лекарственными средствами не представляется возможным. Купец выразил сомнение в медицинской компетентности кардиолога и решил лечиться самостоятельно. Он принял 1 г порошка хинина, который в те времена имел репутацию средства от всех болезней. Через 25 мин ритм сокращений сердца нормализовался. С 1918 г. правовращающий изомер хинина - хинидин - по рекомендации Венкебаха введен в медицинскую практику.

Функцию водителя сердечного ритма выполняют Р-клетки (от первой буквы англ. словосочетания *pacemaker* - водитель ритма) синусного узла, обладающие автоматизмом - способностью спонтанно генерировать потенциалы действия. Потенциал покоя клеток синусного узла равен -55 мВ, частота генерации потенциалов действия - 70-80 в минуту. Она намного больше, чем частота эпизодов деполяризации в нижележащих, дистальных отделах проводящей системы: в атриовентрикулярном узле - 50-60, в волокнах Гиса-Пуркинье - 30-40.

Потенциалы действия от Р-клеток распространяются по проводящей системе предсердий, атриовентрикулярному узлу и волокнам Гиса-Пуркинье желудочков. В проводящей системе сердца клетки длинные и тонкие, имеют редкие латеральные связи. Потенциалы действия проводятся в 2-3 раза быстрее вдоль клеток, чем в поперечном направлении. Скорость проведения потенциалов действия в предсердиях - 1 м/с, в желудочках - 0,75-4,0 м/с. Самое медленное проведение в атриовентрикулярном узле - 0,02-0,05 м/с.

Атриовентрикулярная задержка обеспечивает сокращение желудочков на 0,1 с позже сокращения предсердий.

Мембранный потенциал проводящей системы сердца циклично меняется и проходит пять фаз.

► Фаза 4 - медленная спонтанная диастолическая деполяризация, вызванная ионными токами:

- в синусном узле: вход ионов кальция по потенциалзависимым каналам, ионов натрия и калия по *f*-каналам (от англ. *funny* - странные), выходящий калиевый ток задержанного выпрямления¹ и активируемый ацетилхолином;

- в атриовентрикулярном узле: вход ионов натрия и кальция, выходящий калиевый ток аномального выпрямления² и активируемый ацетилхолином;

- в волокнах Гиса-Пуркинье: вход ионов натрия, выходящий калиевый ток аномального выпрямления.

► Фаза 0 - потенциал действия после достижения пороговой деполяризации в фазе 4 (в синусном узле - около нуля, в волокнах Гиса-Пуркинье - +20-30 мВ).

► Фаза 1 - ранняя быстрая реполяризация: вход анионов хлора, кратковременный выходящий калиевый ток, очень быстрый калиевый ток задержанного выпрямления.

► Фаза 2 - плато реполяризации: вход ионов кальция, выходящий быстрый и медленный калиевый ток задержанного выпрямления (уравновешивает деполяризацию, вызываемую ионами кальция).

► Фаза 3 - завершающая реполяризация: выходящий быстрый и медленный калиевый ток задержанного выпрямления и калиевый ток аномального выпрямления.

В синусном и атриовентрикулярном узле фаза 1 отсутствует, фаза 2 укорочена.

В проводящей системе дистальнее синусного узла спонтанная деполяризация протекает значительно медленнее, чем в синусном узле, и не сопровождается возникновением потенциалов действия. В сократительном миокарде спонтанная деполяризация не развивается. Клетки проводящей системы и сократительного миокарда возбуждаются потенциалами действия наиболее быстрого центра автоматизма - синусного узла.

В реполяризации участвуют АТФазы. Na^+, K^+ -зависимая АТФаза выводит во внеклеточную среду три иона натрия и возвращает в клетки два иона калия. Ca^{2+} -зависимая АТФаза удаляет ионы кальция из клеток и возвращает их в саркоплазматический ретикулум.

Во время потенциала покоя ионные каналы закрыты (закрыты наружные активационные и внутриклеточные инактивационные ворота), при деполяризации

¹ Калиевые каналы задержанного выпрямления длительно остаются открытыми.

² Калиевые каналы аномального выпрямления легче пропускают ионы калия в клетки, чем выводят из клеток, но из-за более высокой концентрации K^+ в цитоплазме генерируют выходящий калиевый ток.

каналы открываются (открыты оба типа ворот), в период реполяризации ионные каналы находятся в инактивированном состоянии (наружные ворота открыты, внутриклеточные - закрыты).

Скорость спонтанной деполяризации зависит от тонуса вегетативной нервной системы. При активации β_1 -адренорецепторов повышается вход ионов кальция и натрия в клетки, что ускоряет спонтанную деполяризацию. Проводимость I_h -каналов возрастает под влиянием цАМФ, образование которого стимулирует норадреналин. M_2 -холинорецепторы активируют выход ионов калия. Это смещает в отрицательную сторону максимальный диастолический потенциал с замедлением спонтанной деполяризации. Желудочки не иннервируются парасимпатическим блуждающим нервом.

Во время потенциала действия миокард находится в состоянии рефрактерности к раздражению. В абсолютном рефрактерном периоде сердце неспособно к возбуждению и сокращению независимо от силы раздражения (фазы 0-2). Благодаря абсолютной рефрактерности миокард не возбуждается во время сокращения, к моменту восстановления возбудимости сокращение уже закончилось. Относительный рефрактерный период соответствует фазе 3 мембранного потенциала. В его начале сердце генерирует потенциалы действия в ответ на сильный стимул, в конце - потенциалы действия сопровождаются сокращением. В течение эффективного рефрактерного периода (ЭРП) сердце возбуждается, но потенциалы действия не распространяются по проводящей системе.

патогенез тахикардий

Тахикардии возникают вследствие нарушений генерации потенциалов действия или циркуляции круговой волны возбуждения.

Нарушение генерации потенциалов действия

При аритмии в миокарде появляются эктопические водители ритма, обладающие большим, чем синусный узел, автоматизмом (рис. 38.1).

Потенциалы действия из эктопических очагов вызывают тахикардию и внеочередные сокращения сердца. «Развязыванию» аномального автоматизма способствует ряд факторов.

- Появление или ускорение спонтанной деполяризации: облегчается вход ионов натрия и кальция под влиянием катехоламинов, гипокалиемии, растяжения и ишемии сердечной мышцы.
- Уменьшение отрицательного диастолического потенциала покоя: ионы натрия и кальция полностью не выводятся из кардиомиоцитов при гипоксии, ингибировании Na^+, K^+ -зависимой АТФазы и Ca^{2+} -зависимой

АТФазы.

- Укорочение ЭРП: повышается калиевая проводимость в фазе 2, ускоряется развитие следующего потенциала действия.
- Слабость синусного узла с редкой генерацией потенциалов действия.

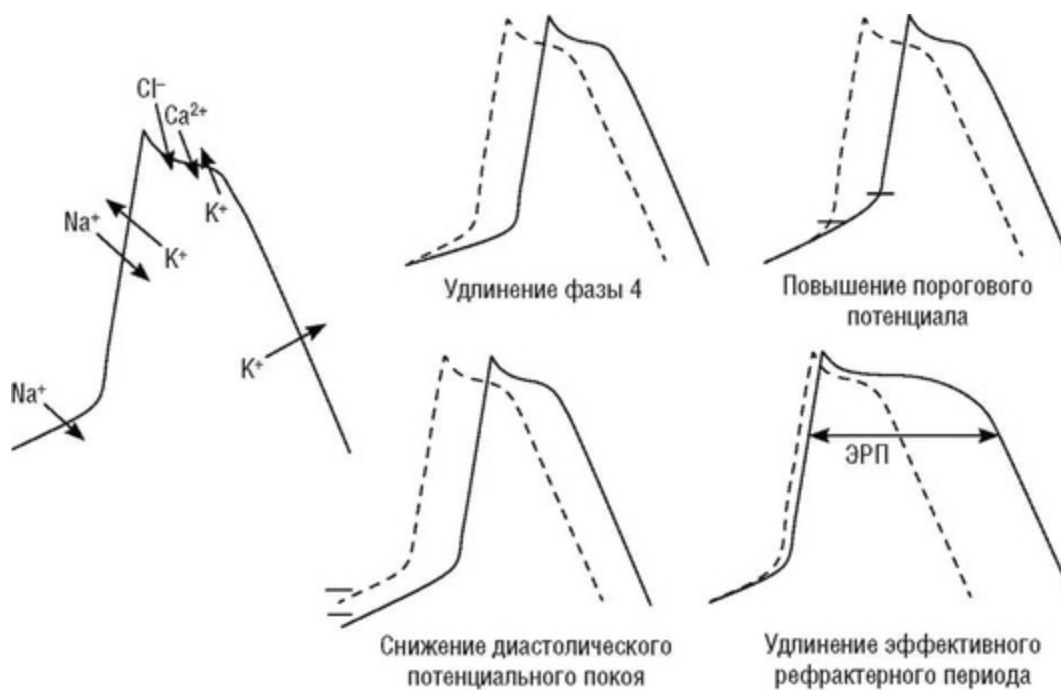


Рис. 38.1. Механизм подавления автоматизма эктопического очага в желудочках сердца под влиянием антиаритмических средств IA класса: пунктир - аритмия; сплошная линия - действие антиаритмических средств

► Освобождение проводящей системы из-под контроля синусного узла при нарушении проведения в зоне миокардита, гипертрофии миокарда, инфаркта, кардиосклероза.

Круговая волна возбуждения

Циркуляции волны возбуждения (механизм *reentry*, от англ. *reentry* - повторный вход) способствует гетерохронизм - несовпадение продолжительности рефрактерного периода разных участков миокарда. Круговая волна возбуждения, встречая рефрактерную деполяризованную ткань в основном пути проведения, направляется по дополнительному пути, но может вернуться в антидромном направлении по основному пути, если в нем закончился рефрактерный период. Пути для циркуляции возбуждения создаются в пограничной зоне между рубцовой тканью и неповрежденным миокардом. Основная круговая волна распадается на вторичные волны, которые возбуждают миокард независимо от потенциалов действия синусного узла. Срок циркуляции волны перед затуханием определяет количество внеочередных сокращений.

антиаритмические средства

Антиаритмические средства классифицируют согласно их влиянию на электрофизиологические свойства миокарда (табл. 38.1).

Таблица 38.1. Антиаритмические средства

Антиаритмическое средство	Блокада Na ⁺ -каналов		ЗРП	Блокада Ca ²⁺ -каналов	Влияние на вегетативную нервную систему	Особенности действия и фармакокинетики	Частота аритмогенного действия, %
	состояние канала*	время восстановления после блокады, с					
I класс — блокаторы натриевых каналов (мембраностабилизирующие средства)							
<i>IA — антиаритмические средства, удлиняющие ЗРП</i>							
Прокинамид	0	1,8	↑**	—	Блокада симпатических ганглиев	Образует активный метаболит — N-ацетилпрокинамид	9
<i>IB — антиаритмические средства, укорачивающие ЗРП</i>							
Лидокаин	И > О	0,1	↓***	—	—	Местный анестетик	4
<i>IC — антиаритмические средства со слабым влиянием на ЗРП</i>							
Пропафенон	О=И	11	↑↑****	+	Блокада β-адренорецепторов	Образует активный метаболит — 5-гидроксипропафенон	10
Этацизин*	О=И	15	—	—	Холиноблокирующее действие	Не влияет на частоту сердечных сокращений и ЗРП предсердий и желудочков	7
II класс — β-адреноблокаторы*****							
Пропранолол	—	3	↓	—	Блокада β-адренорецепторов	Оказывает антиангинальное и гипотензивное действие	13
III класс — блокаторы калиевых каналов, удлиняющие ЗРП							
Амиодарон	И	1,6	↑	+	Блокада α- и β-адренорецепторов	Оказывает антиангинальное и гипотензивное действие, образует активный дегидрированный метаболит	2
Соталол	И	1,4	↑	—	Блокада β-адренорецепторов	Уменьшает потребность сердца в кислороде	4
IV класс — блокаторы кальциевых каналов							
Верапамил	—	3	↑	+	—	Оказывает антиангинальное и гипотензивное действие	—

* Преимущественное влияние на открытые (О) или инaktivированные (И) натриевые каналы.
 ** ↑ — удлинение ЗРП.
 *** ↓ — укорочение ЗРП.
 **** Укорачивает ЗРП в проводящих путях и удлиняет в сократительном миокарде.
 ***** Сведения о β-адреноблокаторах приведены в главе 11.
 Примечание: ++ — наличие эффекта; — — отсутствие эффекта; ЗРП — эффективный рефрактерный период.

I класс - блокаторы натриевых каналов (мембраностабилизирующие средства)

Антиаритмические средства этой группы блокируют открытые и инактивированные натриевые каналы, повышают или уменьшают проницаемость калиевых каналов.

Средства I класса подавляют эктопические очаги и в меньшей степени влияют на синусный узел. Не блокируют закрытые натриевые каналы во время диастолического потенциала покоя, поэтому в большей степени тормозят деполяризацию в клетках с частыми потенциалами действия.

Антиаритмические средства I класса (см. рис. 38.1):

- ▶ замедляют спонтанную деполяризацию в фазе 4;
- ▶ увеличивают отрицательный диастолический потенциал покоя;
- ▶ повышают пороговый потенциал, при котором возникает быстрая деполяризация;
- ▶ изменяют продолжительность реполяризации и ЗРП;
- ▶ прекращают циркуляцию круговой волны возбуждения. Антиаритмические средства, тормозящие быструю деполяризацию в фазе 0,

замедляют распространение потенциалов действия по проводящей системе сердца и ослабляют сердечные сокращения. Для влияния на проводимость также имеет значение срок восстановления натриевых каналов после блокады. Средства, вызывающие кратковременную (менее 1 с) блокаду натриевых каналов, не снижают проводимости.

Серьезную проблему представляет аритмогенное действие антиаритмических средств. Оно возникает у 2-15% больных. Например, при трепетании частота сокращений предсердий составляет 300 в минуту, что при атриовен-трикулярном проведении 4:1 или 2:1 соответствует ЧСС 75-150 в минуту. Если антиаритмическое средство уменьшает частоту сокращений предсердий до 220 в минуту,

атриовентрикулярное проведение доходит до соотношения 1:1, при этом ЧСС повышается до 220 в минуту.

При блокаде калиевых каналов удлиняются потенциал действия и ЭРП, что создает опасность желудочковой тахикардии типа «пируэт». Замедление проведения в атриовентрикулярном узле и по системе Гиса-Пуркинье желудочков укорачивает траекторию циркуляции волны возбуждения.

IA класс - блокаторы натриевых каналов, удлиняющие эффективный рефрактерный период. Антиаритмические средства 1A класса при суправентрикулярных и желудочковых нарушениях сердечного ритма:

- замедляют в эктопических очагах спонтанную деполяризацию в фазе 4: блокируют открытые натриевые каналы;
- уменьшают скорость развития потенциала действия в фазе 0;
- удлиняют ЭРП: блокируют калиевые каналы задержанного и аномального выпрямления в фазах 2 и 3 реполяризации;
- прекращают циркуляцию волны возбуждения: удлиняют ЭРП в основном проводящем пути, круговая волна не возвращается в антидромном направлении.

Под влиянием антиаритмических средств IA класса ЭРП в предсердиях удлиняется на 50%, в желудочках - на 10%.

Основное антиаритмическое средство IA класса, производное местного анестетика прокаина **прокаинамид** применяют с 1951 г. Подавляет вход ионов натрия в фазе 0, ингибирует Na^+ , K^+ -зависимую АТФазу, уменьшает атриовен-трикулярную проводимость. Проводимость натриевых каналов после блокады восстанавливается через 1-2 с.

Прокаинамид принимают внутрь, вводят внутримышечно и внутривенно. Из пищеварительного тракта всасывается 75-96% дозы, у больных инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью всасывание замедляется. Связь с белками плазмы - всего 15%. Половина дозы прокаинамида ацетируется в печени, остальное количество выводится с мочой в неизменном виде. Период полужизни составляет 3-7 ч, продолжительность антиаритмического эффекта - 3-4 ч. N-ацетилпрокаинамид обладает антиаритмическими свойствами.

Прокаинамид применяют чаще всего для купирования пароксизма трепетания или фибрилляции предсердий, а также при пароксизмальной желудочковой тахикардии, желудочковой экстрасистолы, для предупреждения расстройств сердечного ритма после операций на сердце, крупных сосудах и легких.

Прокаинамид блокирует симпатические ганглии, поэтому снижает артериальное и венозное давление, может вызывать ортостатический коллапс. Гипотензивный эффект наиболее выражен при быстром внутривенном вливании.

У 25-30% больных при длительной терапии прокаинамидом возникает синдром системной красной волчанки, у 0,2% развивается аплазия костного мозга. При высокой концентрации прокаинамида в плазме создается опасность аритмогенного действия.

Прокаинамид противопоказан при выраженной синусовой брадикардии, кардиогенном шоке, внутрипредсердной, атриовентрикулярной (II-III степеней) и внутрисердечной блокадах, тяжелой ХСН и артериальной гипотензии (особенно после инфаркта миокарда), заболеваниях печени и почек. С осторожностью его назначают при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта.

IB класс - блокаторы натриевых каналов, укорачивающие эффективный рефрактерный период. Средство IB класса, местный анестетик **лидокаин** препятствует возникновению и прогрессированию желудочковых аритмий:

- замедляет спонтанную деполяризацию в фазе 4 эктопических очагов желудочков: блокирует инактивированные и открытые натриевые каналы;
- не изменяет скорость деполяризации в фазе 0;

► укорачивает ЭРП: ускоряет выход ионов калия в фазах 2 и 3;

► прекращает циркуляцию волны возбуждения: устраняет зону «функционального» блока в основном проводящем пути.

Лидокаин оказывает преимущественное влияние на желудочки. В желудочках потенциалы действия имеют большую продолжительность, реполяризация протекает медленно, поэтому натриевые каналы длительно открыты и инактивированы.

Лидокаин не нарушает проведения потенциалов действия по сердцу и не ослабляет сокращений миокарда. Проводимость натриевых каналов после блокады восстанавливается быстро.

Максимальная концентрация лидокаина в плазме после внутривенного введения достигается «на конце иглы», при внутримышечной инъекции - через 5-15 мин. В плазме 50-80% молекул связано с белками. Лидокаин хорошо проникает через плаценту (в плазме новорожденного концентрация достигает 40-55% уровня в плазме матери).

При однократном введении лидокаин элиминируется в два этапа.

1. Сначала концентрация быстро уменьшается в результате перераспределения в скелетные мышцы и жировую ткань (период полуэлиминации - 8 мин).

2. Затем концентрация медленно снижается вследствие биотрансформации в печени (период полуэлиминации - 100-120 мин).

Продукты окислительного N-деалкилирования лидокаина - моноэтилглицил-ксилидид и глицилксилидид - оказывают слабое антиаритмическое действие, глицилксилидид конкурирует с лидокаином за связь с натриевыми каналами, что ослабляет терапевтический эффект. Оба метаболита могут вызывать рвоту и судороги. Метаболиты и неизмененный лидокаин (10% дозы) выводятся с мочой. При инфузии в течение суток и длительнее, а также при тяжелой сердечной недостаточности и заболеваниях печени клиренс лидокаина уменьшается втрое.

Лидокаин вливают внутривенно (сначала в виде болюса, затем капельно) для неотложной терапии желудочковой тахикардии и экстрасистолии, вводят внутримышечно для профилактики фибрилляции желудочков при инфаркте миокарда и гликозидной интоксикации.

Нежелательные эффекты лидокаина: артериальная гипотензия, головная боль, головокружение, сонливость, ухудшение течения сердечной недостаточности. При быстром внутривенном вливании лидокаин может вызывать судороги.

В токсических дозах лидокаин вызывает тремор, расстройство артикуляции речи, нистагм, дезориентацию, парестезию, потерю сознания.

Лидокаин противопоказан при синдроме слабости синусного узла, бради-кардии, атриовентрикулярной блокаде степеней, артериальной гипотензии, заболеваниях печени и почек. С осторожностью его назначают больным миастенией, эпилепсией, психическими расстройствами, а также амбулаторно лицам, профессиональная деятельность которых требует высокой психической и двигательной активности.

IC класс - блокаторы натриевых каналов со слабым влиянием на эффективный рефрактерный период. Пропафенон представляет собой смесь D- и L-стереоизомеров. Блокирует натриевые и калиевые каналы в предсердиях и желудочках с медленным восстановлением проводимости. D-изомер блокирует β -адренорецепторы, что обеспечивает 40% антиаритмического эффекта. Уменьшает ЧСС и замедляет проведение потенциалов действия в основных и дополнительных путях предсердий, атриовентрикулярного узла и желудочков.

Пропафенон полностью всасывается из кишечника, подвергается пресистемному метаболизму (биодоступность - 50%). Окисляется изоферментом 2D6 с образованием 5-гидроксипропафенона. Этот метаболит аналогично пропафенону уменьшает проводимость натриевых каналов, но не блокирует β -адренорецепторы. Период полуэлиминации составляет 4-5 ч, длительность действия - 8-12 ч.

Этализин* не влияет на ЧСС и ЭРП предсердий и желудочков, уменьшает атриовентрикулярную проводимость. Биодоступность при приеме внутрь низкая (40%) из-за пресистемной элиминации, связь с белками плазмы - 90%, образует малоактивные метаболиты. Период полужизни - 2,5 ч.

Пропафенон назначают внутрь и вводят внутривенно, этализин* принимают внутрь при трепетании и фибрилляции предсердий, пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии, вызванной синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта. Пропафенон менее эффективен при желудочковой аритмии у пациентов с нестабильной стенокардией, кардиосклерозом, после трансмурального инфаркта миокарда.

Побочные эффекты пропафенона и этализина* - нарушение проводимости и аритмогенное действие. Пропафенон может увеличивать частоту сокращений желудочков при трепетании и фибрилляции предсердий, вызывать желудочковую тахикардию типа «пируэт», ухудшает течение ХСН, нарушает вкусовые ощущения, как β -адреноблокатор создает опасность бронхоспазма. Ингибирует изофермент 2D6 цитохрома P450. Этализин* ослабляет сокращения миокарда, ухудшает коронарный кровоток, оказывает антихолинергическое действие.

Антиаритмические средства IC класса противопоказаны при слабости синусного узла, синоатриальной блокаде II степени, атриовентрикулярной блокаде II-III степеней, блокаде внутрижелудочковой проводящей системы, кардиогенном шоке, тяжелой сердечной недостаточности, постинфарктном кардиосклерозе, артериальной гипотензии, нарушении функций печени и почек, беременности, грудном вскармливании. Осторожность необходима при атриовентрикулярной блокаде I степени, неполной блокаде ножек пучка Гиса и волокон Пуркинье.

II класс - β -адреноблокаторы

β -Адреноблокаторы устраняют аритмогенное влияние катехоламинов при многих патологических состояниях. Средства этой группы, блокируя β -адренорецепторы, изменяют электрофизиологические процессы в синусном узле, предсердиях, атриовентрикулярном узле и желудочках:

- ▶ замедляют спонтанную деполяризацию в фазе 4: блокируют управляемые β -адренорецепторами ионные каналы;
- ▶ замедляют нарастание потенциала действия в фазе 0;
- ▶ удлиняют ЭРП во всех отделах сердца;
- ▶ прекращают циркуляцию волны возбуждения.

При тахикардиях применяют β -адреноблокаторы с мембраностабилизирующим действием (пропранолол) и кардиоселективные β_1 -адреноблокаторы (бетаксалол, бисопролол, метопролол, эсмолол). Липофильные β -адреноблокаторы препятствуют развитию гипокалиемии и оказывают более выраженное антиаритмическое действие. В больших дозах β -адреноблокаторы прямо блокируют кальциевые и натриевые каналы мембран.

β -Адреноблокаторы уменьшают ЧСС, замедляют проведение потенциалов действия по проводящей системе сердца, нормализуют кислородный запрос

миокарда. Их применяют для купирования и курсового лечения синусовой тахикардии, трепетания предсердий, тахисистолической формы фибрилляции предсердий, тахикардии из атриовентрикулярного узла (пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии), суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии. β -Адреноблокаторы наиболее эффективны при аритмии у больных ИБС, гипертрофической кардиомиопатией, тиреотоксикозом, ревматизмом, при гликозидной интоксикации, врожденных и приобретенных синдромах удлинения интервала Q-T.

Для получения быстрого эффекта β -адреноблокаторы вводят внутривенно медленно в 10-20 мл 5% раствора глюкозы*. Антиаритмическое действие развивается либо мгновенно (при тахикардии из атриовентрикулярного узла), либо через 20-60 мин. Для поддерживающей терапии β -адреноблокаторы принимают внутрь. Стойкий терапевтический эффект развивается спустя 3-6 сут.

Эсмолол вливают внутривенно при кардиохирургических операциях. Этот β -адреноблокатор ослабляет негативные реакции на интубацию и экстубацию трахеи, купирует периоперационную суправентрикулярную тахикардию. При операциях на работающем сердце без искусственного

кровообращения эсмо-лол, снижая ЧСС (до 50 в минуту) и среднее АД (менее 80 мм рт.ст.), предупреждает развитие послеоперационного кровотечения, сводит к минимуму риск ишемии миокарда в момент пережатия коронарной артерии.

При синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта β -адреноблокаторы противопоказаны, так как не влияют на проведение потенциалов действия по дополнительным путям, что усиливает антидромную суправентрикулярную тахикардию.

Фармакокинетика, побочное действие β -адреноблокаторов и противопоказания к применению их описаны в главе 12. β -Адреноблокаторы редко оказывают аритмогенное действие.

III класс - блокаторы калиевых каналов, удлиняющие эффективный рефрактерный период

Основное средство этой группы - аналог тиреоидных гормонов амиодарон. Это производное бензофуранила содержит 37% йода в молекуле, взаимодействует с рецепторами тиреоидных гормонов в ядре клеток, как липофильное вещество изменяет функции липидного микроокружения ионных каналов.

Амиодарон обладает широким спектром антиаритмической активности при суправентрикулярных и желудочковых тахикардиях:

- ▶ замедляет спонтанную деполяризацию в фазе 4: блокирует кальциевые и инактивированные натриевые каналы;
- ▶ удлиняет ЭРП: подавляет медленный калиевый ток задержанного выпрямления в фазах 2 и 3;
- ▶ неконкурентно блокирует β -адренорецепторы и глюкагоновые рецепторы миокарда;
- ▶ ослабляет аритмогенное действие трифторидона.

Амиодарон уменьшает ЧСС, замедляет проведение потенциалов действия в предсердиях, атриовентрикулярном узле, системе Гиса-Пуркинье и дополнительных путях, не нарушает сократимости миокарда, расширяет коронарные сосуды (неконкурентно блокирует α -адренорецепторы), уменьшает потребность сердца в кислороде, способствует сохранению его энергетических ресурсов (блокирует β -адренорецепторы), вызывает умеренную артериальную гипотензию. К амиодарону более чувствительны предсердия, поэтому при суправентрикулярных аритмиях действие наступает быстрее.

Амиодарон плохо всасывается из кишечника и подвергается пресистемной элиминации (биодоступность - 20-40%). Концентрация амиодарона в миокарде выше, чем в плазме, в 20 раз, в жировой ткани - в 300 раз. При приеме внутрь антиаритмический эффект развивается через неделю, после накопления амиодарона в миокарде. Для достижения быстрого лечебного действия амиодарон вводят внутривенно капельно в насыщающей дозе в течение 24 ч. Поддерживающие дозы составляют примерно половину насыщающих доз.

Более 95% молекул амиодарона связано с белками плазмы. В печени он подвергается деэтилированию изоферментом 3A4 в N-деэтиламиодарон, обладающий такой же, как амиодарон, антиаритмической активностью. Основное количество (90%) амиодарона выводится с желчью. Период полуэлиминации - 28-30 сут. После отмены антиаритмический эффект сохраняется на протяжении 10-150 сут. Амиодарон является сильным ингибитором изоферментов 2C9 и 3A4, тормозит экскрецию многих лекарственных средств в почках.

Амиодарон принимают внутрь и вводят внутривенно при синусовой тахикардии, трепетании предсердий, пароксизмальной и персистирующей (>7 сут) формах фибрилляции предсердий, тахикардии из атриовентрикулярного узла (пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии), синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта, желудочковой тахикардии и экстрасистолии, в том числе у больных гипертрофической кардиомиопатией и тяжелой сердечной недостаточностью, в постинфарктном периоде, после кардиохирургических операций. Редко амиодарон применяют как антиангинальное средство для курсовой терапии стенокардии.

Достоинства амиодарона - возможность назначения при аритмии у больных инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью, редкое развитие аритмогенного эффекта, отсутствие синдрома отдачи после прекращения терапии.

При кратковременном применении амиодарон нетоксичен. У 17-52% пациентов, длительно принимавших амиодарон, возникают побочные эффекты: брадикардия, артериальная гипотензия, тошнота, тремор, атаксия, гипоили гиперфункция щитовидной железы, обострение бронхиальной астмы, фотодерматоз (у 5% людей появляется серо-голубое окрашивание открытых участков кожи), нарушения зрения (радужный нимб по периферии поля зрения, изредка - катаракта из-за отложения липофусцина в хрусталике). Известны редкие случаи альвеолита, фиброза легких и цирроза печени вследствие образования свободных радикалов кислорода при приеме амиодарона в дозе больше 400 мг/сут.

Амиодарон противопоказан при ЧСС менее 60 в минуту, беременности и грудном вскармливании. Его назначают с осторожностью при атриовентрикулярной блокаде, бронхиальной астме и заболеваниях щитовидной железы.

Соталол представляет собой оптически неактивную смесь изомеров. L-изомер блокирует β -адренорецепторы сильнее D-изомера. Соталол нарушает калиевый ток задержанного выпрямления, замедляет реполяризацию в фазе 2 и удлиняет ЭРП. Уменьшает ЧСС и замедляет атриовентрикулярное проведение.

Биодоступность соталола - 90-100%. Он мало связывается с белками плазмы и элиминируется в неизмененном виде с мочой. Период полуэлиминации - 7-15 ч. Принимают внутрь при сочетании фибрилляции или трепетания предсердий и желудочковых тахикардий, эффективен при аритмии на фоне ИБС.

Соталол на фоне гипокалиемии может вызывать желудочковую тахикардию типа «пируэт». Другие его побочные эффекты обусловлены блокадой β -адренорецепторов. При прекращении терапии соталолом возможен синдром отдачи.

IV класс - блокаторы кальциевых каналов

Ионы кальция выполняют функции вторичных мессенджеров и участвуют во многих физиологических процессах: сокращении миокарда, гладких мышц кровеносных сосудов и внутренних органов, скелетных мышц, выделении медиаторов и гормонов, секреции продуктов экзокринных желез, агрегации тромбоцитов, делении клеток. Кальциевый гомеостаз является необходимым условием нормальной деятельности клеток.

Различают управляемые циторецепторами и потенциалзависимые кальциевые каналы цитоплазматической мембраны. Каналы, управляемые циторецепторами, открываются при активации α_1 -адренорецепторов, н-холинорецепторов, ионотропных рецепторов глутаминовой кислоты. Потенциалзависимые кальциевые каналы открываются при деполяризации мембраны. Вход в клетки ионов кальция служит пусковым механизмом для выделения этих ионов из внутриклеточных депо. За 1 с по кальциевым каналам внутрь клеток входит около 30 000 ионов кальция.

Потенциалзависимые кальциевые каналы состоят из α_1 -, α_2 -, β - и γ -субъединиц. Лекарственные средства блокируют потенциалчувствительный сенсор - α_1 -субъединицу. Выделяют пять типов потенциалзависимых кальциевых каналов (табл. 38.2).

Впервые связь между содержанием ионов кальция в крови и работой сердца заметил в 1882-1885 гг. английский врач Сидней Рингер. При перфузии изолированного сердца лягушки раствором, содержащим NaCl и KCl, спонтанные сердечные сокращения сохранялись только после добавления к раствору CaCl₂. Первые блокаторы кальциевых каналов прениламин и верапамил были синтезированы в 1961 г. в лаборатории фармацевтической фирмы Кпо11 (ФРГ). Вскоре было установлено, что верапамил оказывает отрицательное инотропное действие на сердце. В 1967 г. Альбрехт Флекенштейн и соавт. открыли зависимость действия верапамила на сокращения изолированных сосочковых мышц сердца от концентрации ионов кальция. Кардиодепрессивный эффект верапамила утрачивался после удаления ионов кальция из перфузирующего раствора, но

восстанавливался после добавления этих ионов. В 1969 г. Флекенштейн создал блокатор кальциевых каналов гладких мышц нифедипин .

Таблица 38.2. Локализация и функции потенциалзависимых кальциевых каналов и их специфические блокаторы

Тип	Локализация	Функция	Бло
L _m	Кардиомиоциты	Сокращение	Вера
	Гладкие мышцы артерий	Сокращение	Ниф
L _n	Нейроны	?	ω-К
T _m	Синусный и атриовентри-кулярный узлы	Деполаризация	Миб
	Выносящая артериола почечных клубочков	Сужение	-
T _n	Нейроны головного мозга	Пейсмекерная активность, передача потенциалов действия	Это
N	Нейроны	Выделение медиаторов	Ами
P	Клетки Пуркинье мозжечка	Передача потенциалов действия	А-а
R	Эндотелий сосудов	Секреция NO и эндотелина-1	Иср

* Производное 1,4-дигидропиридина нифедипин рассмотрен в главах 39 и 40.

** В медицинской практике не применяют.

*** Противосудорожные средства рассмотрены в главе 24.

В кардиологии применяют блокаторы кальциевых каналов L-типа (от англ. long-lasting). Блокатор кальциевых каналов сердца **верапамил** оказывает антиаритмический, антиангинальный и антигипертензивный эффекты. Блокаторы кальциевых каналов артерий и блокатор кальциевых каналов сердца и артерий дилтиазем применяют как антиангинальные и гипотензивные средства.

Производное фенилалкиламина верапамил блокирует открытые кальциевые каналы миокарда (в миокарде высокая частота потенциалов действия и длительное открытое состояние кальциевых каналов). Он нарушает вход ионов кальция в фазы 4 и 2 потенциала действия. Обладает следующими механизмами антиаритмического действия:

- замедляет развитие медленной диастолической деполаризации (фаза 4) в синусном, атриовентрикулярном узлах и суправентрикулярных эктопических очагах;
- удлиняет ЭРП в атриовентрикулярном узле;
- препятствует циркуляции волны возбуждения в атриовентрикулярном узле.

Преимущественное влияние верапамила на синусный узел, предсердия и атриовентрикулярный узел обусловлено электрофизиологическими свойствами этих отделов сердца. В синусном узле и предсердиях потенциалы действия обусловлены входом ионов кальция, в атриовентрикулярном узле - входом ионов кальция и натрия, в системе Гиса-Пуркинье желудочков возникают натриевые потенциалы.

Верапамил уменьшает ЧСС, атриовентрикулярную проводимость, потребность сердца в кислороде, улучшает коронарный кровоток и ликвидирует гипоксию миокарда.

Верапамил хорошо всасывается из кишечника, но подвергается пресистемной элиминации, поэтому биодоступность составляет только 10-30%. При длительном применении биодоступность возрастает. Около 90% молекул связано с белками плазмы. Верапамил быстро подвергается N-деалкилированию и O-деметилованию в печени при участии изоферментов 3A4, 3A5 и 3A7 цитохрома P450. Образует активный метаболит - норверапамил. Выводится с мочой (70% дозы, из них 3-5% в неизмененном виде) и желчью (16-25%). Период полуэлиминации составляет при однократном приеме 3-7 ч, при повторном введении - 4,5-12 ч.

Верапамил принимают внутрь и вводят внутривенно при фибрилляции предсердий и пароксизмальной атриовентрикулярной тахикардии. Он может вызывать головокружение, чувство усталости, аллергические реакции, атонический запор. В больших дозах, особенно при внутривенном введении, вызывает брадикардию, существенно нарушает атриовентрикулярную проводимость, снижает АД.

Верапамил противопоказан при брадикардии, синдроме слабости синусного узла, кардиогенном шоке, выраженной артериальной гипотензии, инфаркте миокарда с атриовентрикулярной блокадой, синдроме Вольфа-Паркинсона- Уайта с антидромной желудочковой тахикардией, в первые 3 мес беременности и при кормлении грудным молоком.

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

Системное АД зависит от сердечного выброса и периферического сосудистого сопротивления. На величину систолического АД преимущественное влияние оказывают ударный объем левого желудочка, максимальная скорость изгнания крови из него и эластичность аорты. Диастолическое АД зависит от общего периферического сосудистого сопротивления и ЧСС. Пульсовое давление рассчитывают, как разницу между систолическим и диастолическим давлением. Классификация АД представлена в табл. 39.1.

Таблица 39.1. Классификация артериального давления

Класс артериального давления	Артериальное давление, мм рт.ст.
	систолическое
Нормальное	<120
Повышенное	120-129
Артериальная гипертензия	
I степень (мягкая)	130-139
II степень (умеренная)	140-159
III степень (тяжелая)	≥160
Изолированная систолическая гипертензия	≥140

Примечание. Если показатели систолического и диастолического артериального давления находятся в разных классах, уровень артериального давления у больного относят к более высокому классу.

классификация

► Антигипертензивные средства, уменьшающие влияние симпатической иннервации на сердечно-сосудистую систему:

- агонисты имидазолиновых рецепторов;
- центральные α_2 -адреномиметики;
- адrenoблокаторы (см. главы 11-12).

► Вазодилататоры:

- артериоларные вазодилататоры - блокаторы кальциевых каналов;
- артериоларные и венозные вазодилататоры.

Таблица 39.2. Рекомендации по выбору антигипертензивных средств

Группа антигипертензивных средств	Показания		Противопоказания
	обязательные	возможные	обязательные
Мочегонные средства	Хроническая сердечная недостаточность, пожилой возраст, систолическая артериальная гипертензия	Сахарный диабет	Подагра
α_1 -Адреноблокаторы	Доброкачественная гипертрофия предстательной железы	Нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия	-
β -Адреноблокаторы	Стабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий и другие тахикардии, аневризма аорты	Хроническая сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка, глаукома	Брадикардия, атриовентрикулярная блокада II-III степени, феохромоцитома, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких
Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов	Стабильная стенокардия, суправентрикулярная тахикардия-аритмия	Каротидный атеросклероз	Хроническая сердечная недостаточность, брадикардия, атриовентрикулярная блокада II-III степеней
Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов	Стабильная стенокардия, пожилой возраст, постинфарктный кардиосклероз, систолическая артериальная гипертензия	Стеноз периферических артерий, каротидный атеросклероз, метаболический синдром, сахарный диабет, прием нестероидных противовоспалительных препаратов	Выраженная артериальная гипертензия, обструктивная болезнь легких, гипертрофическая кардиомиопатия, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	Хроническая сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка, перенесенный инфаркт миокарда, диабетическая нефропатия, протеинурия/микроальбуминурия	Недиабетическая нефропатия, каротидный атеросклероз, фибрилляция предсердий, метаболический синдром	Двусторонний стеноз артерий, беременность, гиперкалиемия
Блокаторы AT_1 -рецепторов	Те же, кашель, вызываемый ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента	Фибрилляция предсердий, метаболический синдром	Двусторонний стеноз артерий, беременность, гиперкалиемия

► Лекарственные средства, влияющие на РАС (см. главу 44):

- ингибиторы АПФ;
- блокаторы AT_1 -рецепторов;
- ингибиторы неприлизина.

► Мочегонные средства (см. главу 46).

Рекомендации по выбору антигипертензивных средств представлены в табл. 39.2.

агонисты имидазолиновых рецепторов

В регуляции центрального симпатического тонуса и активности блуждающего нерва участвуют имидазолиновые 1_1 -рецепторы вентролатеральных ядер продолговатого мозга и α_2 -адренорецепторы ядра солитарного тракта. При активации этих рецепторов ослабляется прессорная функция сосудодвигательного центра и повышается тонус блуждающего нерва. Эндогенный лиганд 1_1 -рецепторов - декарбоксилированный метаболит аргинина - агмантин.

Локализация и функции α_2 -адренорецепторов и 1_1 -рецепторов представлены в табл. 39.3.

Таблица 39.3. Сравнительная характеристика α_2 -адренорецепторов и 1_1 рецепторов

Локализация рецепторов	Эффекты активации
α_2-Адренорецепторы	
Кора больших полушарий	Седативный эффект, сонливость
Гипоталамус	Повышение секреции гормона роста
Продолговатый мозг	Уменьшение тонуса сосудодвигательного центра, повышение тонуса блуждающего нерва
Спинной мозг	Уменьшение тонуса симпатических центров в боковых рогах, аналгезия
Пресинаптическая мембрана окончаний симпатических нервов	Уменьшение выделения норадреналина
Гладкие мышцы артерий и вен	Сокращение, сужение сосудов
Слюнные железы	Уменьшение слюноотделения
Почки	Торможение секреции ренина. Повышение реабсорбции ионов натрия и воды в проксимальном канальце
Тромбоциты	Агрегация
Поджелудочная железа	Торможение секреции инсулина
Жировая ткань	Торможение липолиза
1_1-рецепторы	
Гипоталамус	Уменьшение секреции нейропептида Y, повышение секреции релизинг-гормонов для гипоталамуса, снижение уровня глюкозы плазмы

Локализация рецепторов	Эффекты активации
Продолговатый мозг	Уменьшение тонуса сосудодвигательного центра, повышение тонуса блуждающего нерва
Каротидные клубочки	Усиление регуляторной функции
Почки	Уменьшение реабсорбции ионов натрия и воды в проксимальных извитых канальцах
Надпочечники	Уменьшение секреции адреналина и норадреналина
Поджелудочная железа	Увеличение секреции инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой
Жировая ткань	Усиление липолиза

Селективные агонисты **моксонидин** и **рилменидин** активируют 1_1 -рецепторы в 40-70 раз сильнее, чем α_2 -адренорецепторы. Уменьшают тонус сосудодвигательного центра и центральный симпатический тонус, усиливают барорефлекс и повышают активность блуждающего нерва. В крови снижают активность ренина, уменьшают содержание норадреналина, адреналина и в меньшей степени - ангиотензина II, альдостерона, натрийуретических пептидов. Нарушают обмен Na^+/H^+ в апикальной мембране проксимальных канальцев почек и тормозят реабсорбцию ионов натрия и воды.

Агонисты 1_1 -рецепторов снижают систолическое и диастолическое АД без ортостатических симптомов, давление в легочной артерии, ЧСС, увеличивают ударный объем крови. При курсовом применении вызывают регресс гипертрофии и фиброза левого желудочка, повышают эластичность крупных артерий. Уменьшают жажду, аппетит, уровень холестерина в ЛПНП, количество инсулинорезистентных волокон в скелетных мышцах, повышают толерантность к глюкозе и секрецию лептина адипоцитами. Тормозят функцию остеокластов и замедляют резорбцию костной ткани. Улучшают настроение и ослабляют тревогу. Фармакокинетика агонистов 1_1 -рецепторов рассмотрена в табл. 39.4.

Таблица 39.4. Фармакокинетика агонистов 1_1 -рецепторов

Показатели фармакокинетики	Моксонидин	Рилменидин
Биодоступность, %	90	100
Связь с белками плазмы, %	8	10
Элиминация	Почечная экскреция в виде двух малоактивных метаболитов	Почечная экскреция
Период полуэлиминации, ч	2-3	8
Начало действия, ч	0,5	1-1,5
Максимум эффекта, ч	2-5	2-5
Продолжительность действия, ч	24	24

Агонисты 1_1 -рецепторов применяют при артериальной гипертензии, в том числе у людей старше 65 лет, пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и метаболическим синдромом. Они не вызывают привыкания.

Побочные эффекты агонистов 1_1 -рецепторов обусловлены неселективной активацией α_2 -адренорецепторов: возможны астения, сонливость, сухость во рту, диспепсические нарушения, уменьшение потенции. Агонисты 1_1 -рецепторов противопоказаны при слабости синусного узла, брадикардии (ЧСС <50 в минуту), атриовентрикулярной блокаде II-III степеней, выраженной аритмии, ХСН, нестабильной стенокардии, печеночной и почечной (клиренс креатинина <30 мл/мин) недостаточности, указании в анамнезе на ангионевротический отек. Препараты этой группы не назначают беременным, людям в возрасте до 18 лет, амбулаторно людям, профессия которых требует высокой психической и двигательной активности. На время лечения прекращают грудное вскармливание.

центральные α_2 -адреномиметики

Центральные α_2 -адреномиметики клонидин, гуанфацин и метилдопа, активируя пресинаптические α_2 -адренорецепторы, тормозят выделение нор-адреналина, дофамина, ацетилхолина, глутаминовой кислоты. Уменьшают возбудимость сосудодвигательного центра и центральный симпатический тонус, повышают тонус блуждающего нерва. Не исключено, что в механизме гипотензивного действия центральных α_2 -адреномиметиков участвует неселективная активация 1_1 -рецепторов.

Клонидин - производное имидазолина, синтезирован в начале 1960-х годов. В первых фармакологических исследованиях было установлено, что клонидин активирует постсинаптические α -адренорецепторы и оказывает сосудосуживающее действие. Капли клонидина рекомендовали для уменьшения отека слизистой оболочки носа при рините. В дальнейшем клонидин стали применять как антигипертензивное средство. Он в 200 раз больше активирует α_2 -адренорецепторы, чем их подтип α_1 . Оказывает антигипертензивное, седативное, анальгетическое и гипотермическое действие.

У больных артериальной гипертензией клонидин вызывает следующие эффекты:

- расширяет периферические артерии и уменьшает сосудистое сопротивление (в большей степени в вертикальном положении);
- уменьшает ЧСС и минутный объем крови (преимущественно в горизонтальном положении);
- тормозит секрецию ренина и функции РАС;
- расширяет сосуды почек, головного мозга и коронарные сосуды;
- предотвращает гипертрофию левого желудочка;
- нормализует сон.

Клонидин обычно не вызывает ортостатических симптомов, так как слабо расширяет вены. Уменьшает АД по ортостатическому типу только при быстром внутривенном вливании и на фоне значительного снижения ОЦК.

Гуанфацин уменьшает сосудистое сопротивление сильнее клонидина, повышает ударный объем крови, может оказывать гипотензивное влияние при резистентности к клонидину. Снижает в плазме содержание холестерина, три-глицеридов и незатерифицированных жирных кислот.

Клонидин и гуанфацин обладают высокой липофильностью. Биодоступность клонидина при приеме внутрь составляет 65-90%, связь с белками плазмы - 20-40%. Биодоступность гуанфацина - 80%, связь с белками плазмы - 50-60%. Они хорошо проникают через ГЭБ. Половина дозы этих средств инактивируется в печени, другая - выводится с мочой и желчью в неизмененном виде. Период полуэлиминации клонидина составляет 12-16 ч, гуанфацина - 17-18 ч, удлиняется при почечной недостаточности.

Клонидин назначают внутрь, под язык, вливают внутривенно. Длительность эффекта при приеме внутрь составляет 6-12 ч, при сублингвальном приеме и внутривенной инъекции - 3-4 ч. Гуанфацин принимают внутрь, длительность его действия - 24 ч.

Клонидин сохранил значение как средство для купирования гипертонического криза (под язык, внутрь, внутривенно). При курсовом применении он может ухудшать качество жизни пациентов, вызывать быстрое развитие толерантности к лечению, переход артериальной гипертензии на кризовое течение. Клонидин в глазных каплях уменьшает продукцию и улучшает отток внутриглазной жидкости,

применяется при открытоугольной глаукоме. Гуан-фацин принимают внутрь для курсового лечения артериальной гипертензии как средство второго ряда.

Клонидин оказывает выраженное анальгетическое, противотревожное и седативное действие. Он активирует α_2 -адренорецепторы волокон типа A δ и C задних рогов спинного мозга и ствола головного мозга и тормозит выделение возбуждающих нейромедиаторов. Повышает выделение энкефалинов и β -эндорфина.

Клонидин и вдвое реже гуанфацин вызывают седативный эффект, сухость полости рта, слизистой оболочки носа и конъюнктивы, тошноту, рвоту, запор, импотенцию. Редко клонидин вызывает отек околоушной слюнной железы, расстройства сна с ночными кошмарами, депрессию, брадикардию, атриовентрикулярную блокаду. При быстром внутривенном вливании активирует α_2 -адренорецепторы гладких мышц сосудов и может повышать АД.

В периферических адренергических окончаниях клонидин активирует пресинаптические α_2 -адренорецепторы и тормозит выделение норадреналина. При этом синтез норадреналина продолжается. Это отличает клонидин от симпатолитиков, истощающих ресурсы медиатора. При быстром прекращении приема клонидина из адренергических окончаний выбрасывается депонированный норадреналин. Возникают психоэмоциональное возбуждение, тахикардия, аритмия, головная, загрудинная и абдоминальная боль, потливость, повышается АД. В тяжелых случаях развивается острая левожелудочковая недостаточность, нарушается мозговое кровообращение. Синдром отдачи наступает через 18-36 ч после прекращения лечения у больных, принимавших клонидин внутрь в дозе больше 0,3 мг/сут.

Клонидин отменяют постепенно, первоначальную дозу снижают в течение 7-10 сут. Для купирования синдрома отдачи при отсутствии энцефалопатии возобновляют прием препарата.

Пациентам с энцефалопатией внутривенно вводят α , β -адреноблокаторы или нитропруссид натрия дигидрат. β -Адреноблокаторы противопоказаны из-за опасности повышения АД. Гуан-фацин, оказывающий длительное действие, реже вызывает синдром отдачи. Он протекает в мягкой форме.

Клонидин может вызывать тяжелое отравление (токсические дозы - 4-5 мг для взрослых и 0,025-0,07 мг/кг для детей). Отравления у взрослых носят в большинстве случаев криминальный характер, у детей чаще бывают случайными.

Симптомы интоксикации клонидином: заторможенность, резкая слабость, головная боль, гипотермия, ослабление рефлексов, гипотония скелетных мышц, сужение зрачков, сухость слизистых оболочек. При тяжелом отравлении клонидин угнетает дыхание, вызывает ортостатический коллапс, брадикардию, атриовентрикулярную блокаду.

Неотложная помощь при отравлении клонидином:

- ▶ стабилизация состояния больного (интубация трахеи, ингаляция кислорода, внутривенное введение преднизолона);
- ▶ удаление невсосавшегося яда (в первые 4 ч промывают желудок с активированным углем);
- ▶ повышение АД с помощью внутривенной инфузии норэпинефрина;
- ▶ уменьшение тонуса блуждающего нерва введением м-холиноблокатора атропина ;
- ▶ инфузионная терапия (вливание растворов декстрана, кристаллоидов и глюкозы);
- ▶ форсированный диурез.

Клонидин и гуанфацин противопоказаны при кардиогенном шоке, артериальной гипотензии, внутрисердечной блокаде, атеросклерозе сосудов головного мозга, выраженной депрессии, невозможности систематического приема, детям до 12 лет. Их не назначают амбулаторно людям, профессия которых требует высокой психической и двигательной активности. На время лечения центральными α_2 -адреномimetиками запрещено употреблять алкогольные напитки.

Метилдопа (L-изомер) является пролекарством. Это средство сначала де-карбоксилируется в метилдофамин, а затем окисляется в ложный медиатор - метилнорадреналин. Метилнорадреналин активирует α_2 -адренорецепторы, уменьшает возбудимость сосудодвигательного центра и ослабляет симпатическую импульсацию к сердцу, сосудам, юстагломерулярным эпителиоидным клеткам почек и другим внутренним органам.

Метилнорадреналин вытесняет норадреналин из гранул и истощает его ресурсы. Норадреналин инактивируется под влиянием MAO. Метилдопа и метилнорадреналин устойчивы к действию MAO.

У молодых людей с неосложненной артериальной гипертензией метилдопа уменьшает периферическое сосудистое сопротивление без значительного влияния на сердечный выброс и ЧСС. У пожилых пациентов вызывает брадикардию, ослабляет сокращения сердца и уменьшает сердечный выброс. Метилдопа расширяет в большей степени артерии, чем вены, поэтому снижает АД

без выраженных ортостатических колебаний. Вызывает регресс гипертрофии левого желудочка, улучшает мозговой и почечный кровоток, оказывает седативное влияние.

При длительном лечении метилдопой возникает привыкание из-за нарушения почечной экскреции ионов натрия и воды (рационально комбинированное применение с мочегонными средствами).

После приема внутрь всасывается 50% дозы метилдопы при участии транспортных белков для аминокислот. Метилдопа активным транспортом проникает через ГЭБ. В печени конъюгирует с серной кислотой (50-70% дозы). Неизмененный препарат и сульфаты выводятся с мочой. Период полуэлиминации составляет около 2 ч, при заболеваниях почек он удлиняется до 4-6 ч.

Гипотензивное действие метилдопы наступает не ранее чем через 6-8 ч после приема, стабилизируется на 2-5-е сутки и сохраняется в течение 24-48 ч после отмены. Длительный латентный период обусловлен медленным проникновением метилдопы в головной мозг и постепенным образованием активного метаболита - метилнорадреналина.

Метилдопу принимают внутрь при артериальной гипертензии как средство второго ряда. Допустим ее осторожный прием при высоком АД у беременных. При лечении метилдопой необходимо считаться с опасностью депрессии, сильного седативного влияния (в первые 7-10 сут), паркинсонизма, брадикардии, аутоиммунной гемолитической анемии, гепатотоксических нарушений с холестазом и желтухой. У большинства пациентов анемия и патология печени проходят после прекращения лечения. Реже возникают другие побочные эффекты - лейкопения, тромбоцитопения, апластическая анемия, синдром системной красной волчанки, миокардит, фиброз забрюшинного пространства и панкреатит. Через 3 нед и 3 мес после начала лечения определяют в крови активность аминотрансфераз и γ -глутамилтранспептидазы для оценки функций печени, регулярно проводят анализы крови. При подозрении на гемолитическую анемию необходим антиглобулиновый тест Кумбса.

без выраженных ортостатических колебаний. Вызывает регресс гипертрофии левого желудочка, улучшает мозговой и почечный кровоток, оказывает седативное влияние.

При длительном лечении метилдопой возникает привыкание из-за нарушения почечной экскреции ионов натрия и воды (рационально комбинированное применение с мочегонными средствами).

После приема внутрь всасывается 50% дозы метилдопы при участии транспортных белков для аминокислот. Метилдопа активным транспортом проникает через ГЭБ. В печени конъюгирует с серной кислотой (50-70% дозы). Неизмененный препарат и сульфаты выводятся с мочой. Период полуэлиминации составляет около 2 ч, при заболеваниях почек он удлиняется до 4-6 ч.

Гипотензивное действие метилдопы наступает не ранее чем через 6-8 ч после приема, стабилизируется на 2-5-е сутки и сохраняется в течение 24-48 ч после отмены. Длительный латентный период обусловлен медленным проникновением метилдопы в головной мозг и постепенным образованием активного метаболита - метилнорадреналина.

Метилдопу принимают внутрь при артериальной гипертензии как средство второго ряда. Допустим ее осторожный прием при высоком АД у беременных. При лечении метилдопой необходимо считаться с опасностью депрессии, сильного седативного влияния (в первые 7-10 сут), паркинсонизма, брадикардии, аутоиммунной гемолитической анемии, гепатотоксических нарушений с холестазом и желтухой.

У большинства пациентов анемия и патология печени проходят после прекращения лечения. Реже возникают другие побочные эффекты - лейкопения, тромбоцитопения, апластическая анемия, синдром системной красной волчанки, миокардит, фиброз забрюшинного пространства и панкреатит. Через 3 нед и 3 мес после начала лечения определяют в крови активность аминотрансфераз и γ -глутамилтранспептидазы для оценки функций печени, регулярно проводят анализы крови. При подозрении на гемолитическую анемию необходим антиглобулиновый тест Кумбса.

ВАЗОДИЛАТАТОРЫ

Вазодилататоры расширяют артерии и/или вены. Они влияют на проницаемость ионных каналов и метаболические процессы в гладких мышцах сосудов.

Блокаторы кальциевых каналов

Ионы кальция играют важную роль в регуляции деятельности сердечнососудистой системы:

- ▶ в синусном и атриовентрикулярном узлах вызывают потенциал действия;
- ▶ в кардиомиоцитах, связывая тропонин в тропонин-тропомиозиновом комплексе, облегчают взаимодействие актина и миозина, активируют АТФазу миофибрилл;
- ▶ в гладких мышцах артерий в комплексе с кальмодулином активируют ки-назу легких цепей миозина, что увеличивает фосфорилирование легких цепей миозина, вступающих в реакцию с актином.

Ионы кальция вызывают тахикардию, облегчают атриовентрикулярную проводимость, усиливают сократительную функцию миокарда, повышают его потребность в кислороде, суживают артерии, способствуют развитию гипертрофии левого желудочка и прекапиллярных сфинктеров.

У больных артериальной гипертензией возрастает плотность кальциевых каналов L-типа в артериях, нарушается депонирование Ca^{2+} в саркоплазма-тическом ретикулуме. Характеристика кальциевых каналов приведена в главе 38.

Блокаторы кальциевых каналов уменьшают проводимость потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа в сердце и гладких мышцах артерий. Их слабое влияние на вены обусловлено особенностями строения кальциевых каналов вен и низким базальным тонусом этого отдела сосудистого русла.

Блокаторы кальциевых каналов классифицируют в зависимости от преимущественного влияния на кальциевые каналы сердца или гладких мышц артерий:

- ▶ блокаторы открытых кальциевых каналов сердца - верапамил;
- ▶ блокаторы инактивированных кальциевых каналов гладких мышц артерий - производные 1,4-дигидропиридина;
- ▶ блокаторы кальциевых каналов обеих локализаций - дилтиазем. Влияние блокаторов кальциевых каналов на сердечно-сосудистую систему и другие сведения о них приведены в табл. 39.5, 39.6.

Таким образом, в основу классификации блокаторов кальциевых каналов положено их селективное действие на кальциевые каналы проводящей системы сердца и сократительного миокарда или артерий. Блокаторы кальциевых каналов артерий, в свою очередь, разделяют на три генерации в зависимости от скорости наступления эффекта, продолжительности действия и способности вызывать симпатическую активацию.

Производное фенилалкиламина **верапамил** блокирует открытые кальциевые каналы во время потенциала действия. Оказывает гипотензивный эффект, так как уменьшает ЧСС и расширяет периферические артерии. Снижает АД без ортостатических явлений. У больных без ХСН верапамил уменьшает постнагрузку на левый желудочек и может улучшать сократительную функцию миокарда, при ХСН возникает опасность ослабления сердечной деятельности. При внутривенном введении вызывает брадикардию и уменьшает атриовентрикулярную проводимость, при приеме внутрь изменяет эти функции сердца в меньшей степени.

Таблица 39.5. Влияние блокаторов кальциевых каналов на сердце и тонус артерий

Блокаторы кальциевых каналов	Расширение коронарных и периферических артерий	Уменьшение сократимости миокарда	Уменьшение автоматизма синусного узла	У
Верапамил	4	4	5	5
Нифедипин	5	1	1	0
Дилтиазем	3	2	4	4

Примечание: 0 - отсутствие эффекта; 1-5 - фармакологическое действие разной степени.

Таблица 39.3. Блокаторы кальциевых каналов

Блокаторы кальциевых каналов	Биодоступность, %	Связь с белками плазмы, %	Период полуэлиминации, ч	Пути элиминации	Особенности действия
Блокаторы открытых кальциевых каналов сердца					
Верапамил	10-30	90	3-7	70% с мочой (3-5% в неизменном виде), 16-25% с желчью, образует активный метаболит - норверапа-мил	Уменьшает частоту атриовентрикулярн
Блокаторы инактивированных кальциевых каналов артерий					
<i>I генерация</i>					
Нифедипин	50	90-95	2-4	70-80% с мочой, 15% с желчью в виде неактивных метаболитов	Вызывает выраженн незначительно про
<i>II генерация</i>					
Нимодипин	13	95	8-9	1% с мочой в неизменном виде, 99% с желчью в виде неактивных метаболитов	Хорошо проникает расширяет сосуды п действие, препятств апоптозу нервных к кровообращения
Нитрендипин	60-70	98	8-12	30% с мочой, 70% с желчью в виде неактивных метаболитов	Вызывает слабую с
Фелодипин	20	99	11-16	70% с мочой, 10% с желчью в виде малоактивных метаболитов	Вызывает слабую с натрийуретическое
<i>III генерация</i>					

Амлодипин	65-70	97	35-52	60% с мочой в неизмененном виде; 10% с мочой и 20-25% с желчью в виде неактивных метаболитов	Проникает в центральную нервную систему, снижает систолическое артериальное давление
Лацидипин	10	95	13-19	30% с мочой, 70% с желчью в виде малоактивных метаболитов	Вызывает слабую симпатическую активацию, повышает артериальное давление, улучшает функцию почечный кровоток, является сильным вазодилатантом
Лерканидипин	90	98	8-10	50% с мочой, 50% с желчью в виде малоактивных метаболитов	Наиболее селективно блокирует кальциевые каналы сердечную деятельность, расширяет коронарные артерии, только приносящую, но и выносящую кровь, нефропротективное и эндотелий-протективное действие

Блокаторы кальциевых каналов сердца и артерий

Дилтиазем	40	70-80	3-4,5	35% с мочой, 65% с желчью в виде метаболитов, образует активный метаболит - дезацетилдилтиазем	Уменьшает частоту сердечных сокращений, снижает артериальное давление

Производные 1,4-дигидропиридина, активируя дигидропиридиновые рецепторы, удлиняют инактивированное состояние кальциевых каналов гладких мышц артериол и крупных артерий. При прямом воздействии на сердце мало изменяют частоту и силу сокращений, не замедляют проведения потенциалов действия в атриовентрикулярном узле. В целом организме под влиянием средства I генерации - **нифедипина** короткого действия - возникает рефлекторная тахикардия, в крови повышается содержание норадреналина, ангиотензина II, альдостерона и вазопрессина. Эти эффекты обусловлены ростом симпатической активности из-за ослабления артериального барорефлекса.

Блокаторы кальциевых каналов II-III генераций расширяют артерии медленно и реже вызывают симпатическую активацию. Все же средства II генерации, несмотря на улучшенный фармакокинетический профиль и более высокую селективность по отношению к артериям, характеризуются недостаточно предсказуемыми клиническими эффектами. Это обусловлено значительными колебаниями их концентрации в плазме в течение междозового интервала. Большинство средств II генерации приходится принимать 2 раза в сутки.

Средства III генерации **амлодипин**, **лацидипин** и **лерканидипин** отличаются наиболее селективным влиянием на кальциевые каналы артерий и действием в течение 24-36 ч. Эффект амлодипина на артерии в 95, лацидипина - в 190, лерканидипина - в 730 раз больше, чем на сердце. Эти блокаторы кальциевых каналов в минимальной степени влияют на синусный и атриовентрикулярный узлы и сократимость миокарда.

Большая продолжительность действия амлодипина обусловлена длительным периодом полуэлиминации (35-52 ч) и медленным удалением из поверхностного липидного слоя мембран, так как модифицированное дигидро-пиридиновое кольцо образует сильные электростатические связи с группами фосфолипидов, обращенными к внеклеточной поверхности мембраны. Лацидипин и лерканидипин также действуют длительно, хотя период их полуэлиминации составляет 8-19 ч. Такое противоречие объясняется липофильными свойствами этих средств, значительным накоплением в глубоком слое мембранных липидов и медленным выведением из него. Концентрация лацидипина и лерканидипина в мембране клеток в 10-15 раз выше, чем амлодипина. Как известно, дигидропиридиновые рецепторы локализованы в глубоких слоях клеточной мембраны, поэтому у лацидипина и лерканидипина больше возможностей взаимодействовать с рецепторами, чем у амлодипина. Высокий уровень холестерина в стенке артерий не препятствует проникновению в нее блокаторов кальциевых каналов III генерации.

Амлодипин является рацемической смесью R- и S-энантиомеров. **Левам-лодипин** (S-амлодипин) связывается с дигидропиридиновыми рецепторами в 1000 раз сильнее, чем R-изомер, имеет более длительный период полуэлиминации, лучше переносится больными.

Производное бензотиазепина **дилтиазем** по влиянию на тонус артерий занимает промежуточную позицию между верапамилом и производными дигидропиридина. При действии дилтиазема проводимость кальциевых каналов после деполяризации восстанавливается быстрее, чем под влиянием верапа-мила. Дилтиазем уменьшает АД без ортостатических симптомов, увеличивает минутный объем крови за счет повышения ударного объема, снижает или не изменяет ЧСС, уменьшает атриовентрикулярную проводимость, не нарушает сократимость миокарда.

Блокаторы кальциевых каналов вызывают регресс гипертрофии левого желудочка и мышечной оболочки артерий, увеличивают в эндотелии синтез NO, оказывают мочегонное, нефропротективное, противоатеросклеротическое и антиагрегантное действие, усиливают фибринолиз. В почках блокаторы кальциевых каналов активируют синтез простагландина E₂, улучшают кровоток, фильтрацию, подавляют пролиферацию мезангиальных клеток, уменьшают протеинурию. В проксимальных извитых канальцах тормозят кальцийзависимую реабсорбцию ионов натрия с ростом их экскреции до 1-2,5%. Не вызывают гипокалиемии. Наибольшее нефропротективное действие оказывает лерканидипин.

Большинство блокаторов кальциевых каналов полностью всасывается из кишечника. Они подвергаются пресистемной элиминации, что снижает биодоступность. После внутривенного введения блокаторы кальциевых каналов оказывают действие в 3-5 раз сильнее, чем при назначении внутрь. Исключение составляют амлодипин и лерканидипин, биодоступность которых достигает 65-90%. Сердечная и почечная недостаточность мало сказываются на фармакокинетике верапамила, но удлиняют элиминацию нифедипина. Блокаторы кальциевых каналов в лекарственных формах с медленным высвобождением создают в плазме постоянную концентрацию в течение 12-24 ч. Верапамил и дилтиазем преобразуются в активные метаболиты норверапамил и дезацетилдилтиазем.

Верапамил и дилтиазем принимают внутрь в таблетках и капсулах короткого и длительного действия при артериальной гипертензии, в том числе в сочетании с инфарктом миокарда или сахарным диабетом. Они особенно эффективны при гиперкинетическом типе кровообращения (тахикардии, повышенном сердечном выбросе). При приеме верапамила и дилтиазема в большой дозе в лекарственных формах с длительным высвобождением возможна кумуляция. Запрещено одновременное применение верапамила и дилтиазема с β-адреноблокаторами из-за опасности сильного угнетения сердечной деятельности.

Производные дигидропиридина являются средствами выбора у пожилых, пациентов с изолированной систолической артериальной гипертензией в сочетании с брадикардией, атриовентрикулярной блокадой, стенокардией, гиперлипидемией, сахарным диабетом, диабетической нефропатией, метаболическим синдромом. Их назначают при гестационной артериальной гипертензии у беременных, легочной гипертензии у больных обструктивными заболеваниями легких.

При гипертоническом кризе принимают нифедипин короткого действия внутрь каждые 4-6 ч, хотя он может вызывать значительную артериальную гипотензию, покраснение лица и головокружение. Быстрое снижение АД у людей, страдающих ИБС, ухудшает коронарный кровоток вплоть до развития инфаркта миокарда, при ишемическом инсульте усиливает отек головного мозга.

Блокаторы кальциевых каналов являются средствами первого выбора для длительного лечения артериальной гипертензии у пациентов с ревматическими

заболеваниями, так как их антигипертензивный эффект не ослабляется при совместном приеме с НПВС.

Блокаторы кальциевых каналов могут оказывать побочное действие. При лечении верапамилом возможны брадикардия, нарушение атриовентрикулярной проводимости, ухудшение течения ХСН. Дилтиазем угнетает сердечную деятельность меньше верапамила.

Нифедипин в таблетках и капсулах с быстрым высвобождением вызывает тахикардию, чувство жара, гиперемия лица и верхней части плечевого пояса (*flushing*). У 20-30% больных диагностируют значительную артериальную гипотензию, осложненную ишемией миокарда.

Верапамил может вызывать гипогликемию, так как тормозит гликогенолиз в печени. Нифедипин изредка вызывает гипергликемию, устраняя стимулирующее влияние ионов кальция на секрецию

инсулина. Во время лечения необходим систематический контроль концентрации глюкозы плазмы. Производные дигидропиридина длительного действия не нарушают углеводный обмен. При приеме всех блокаторов кальциевых каналов возникают отеки на голенях и лодыжках, обусловленные расширением пре-капиллярных артериол и локальным нарушением ауторегуляции гидростатического давления в капиллярах. Мочегонные средства при таких отеках неэффективны.

Блокаторы кальциевых каналов противопоказаны при кардиогенном шоке, выраженной артериальной гипотензии, в первые 8 сут после инфаркта миокарда, при клинически значимом субаортальном стенозе, обструктивной гипертрофической кардиомиопатии, синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта с антидромной желудочковой тахикардией, мозговом инсульте, повышенном внутричерепном давлении, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (расслабляют нижний сфинктер пищевода), в первые 3 мес беременности и при грудном вскармливании. Верапамил и дилтиазем, кроме того, не назначают при брадикардии, синдроме слабости синусного узла, синоатриальной блокаде, атриовентрикулярной блокаде II-III степеней.

Артериоларные и венозные вазодилататоры

Артерии и вены в значительной степени расширяет **нитропруссид натрия дигидрат**. Это вещество было синтезировано в 1850 г. Его гипотензивное действие известно с 1929 г. Препарат применяют в медицинской практике с 1950 г. Раствор нитропрусида натрия дигидрата имеет темно-красный цвет, разрушается на свету с образованием токсичного аквапентацианоферрата.

Нитропруссид натрия дигидрат метаболизируется в эритроцитах с выделением сосудорасширяющего фактора NO. Вызывает ортостатическую гипотензию, уменьшает артериальное сопротивление, увеличивает венозное депонирование крови. Под влиянием нитропрусида натрия дигидрата в большей степени уменьшается преднагрузка на сердце, чем постнагрузка. Он снижает сердечный выброс при нормальной сократительной функции левого желудочка, но повышает выброс крови при сердечной недостаточности; мало изменяет кровоток в почках и не ухудшает клубочковую фильтрацию; увеличивает

активность ренина, тормозит агрегацию тромбоцитов. Умеренно увеличивает ЧСС и потребность сердца в кислороде.

После внутривенного введения сосудорасширяющее действие нитропрусида натрия дигидрата развивается через 30 с, достигает пика спустя 2 мин и прекращается через 3-5 мин после окончания инфузии.

При восстановлении нитропрусида не только образуется NO, но и появляются цианиды, которые преобразуются в тиоцианаты. Период полуэлиминации тиоцианатов составляет 3-4 сут, при почечной недостаточности он удлиняется.

Нитропруссид натрия дигидрат вводят внутривенно медленно с помощью инфузомата под контролем АД при острой сердечной недостаточности, расслаивающей аневризме аорты, для управляемой гипотензии в анестезиологии и купирования гипертонического криза. Вливание нитропрусида натрия дигидрата при расслаивающей аневризме аорты допустимо только в комбинации с β -адреноблокаторами, чтобы избежать усиления сердечных сокращений и повышения давления крови в аорте.

Побочные эффекты нитропрусида натрия дигидрата: кратковременные гемодинамические нарушения (головная боль, головокружение, ортостатическая гипотензия) и интоксикация цианидами и тиоцианатами. Интоксикация цианидами возможна при внутривенном вливании нитропрусида натрия дигидрата со скоростью больше 5 мкг/кг в минуту. Возникает кома, обусловленная метаболическим ацидозом и гистотоксической (тканевой) гипоксией. Для профилактики отравления используют натрий тиосульфат.

Риск интоксикации тиоцианатами возрастает при введении нитропрусида натрия дигидрата в течение 24-48 ч. При концентрации тиоцианатов в плазме выше 0,1 мг/мл появляются дезориентация, острый психоз, анорексия, тошнота, рвота, симптомы гипотиреоза (тормозится поглощение йода щитовидной железой). После прекращения введения нитропрусида натрия дигидрата возникает опасность синдрома отдачи с ростом АД.

Нитропруссид натрия дигидрат противопоказан при гиповолемии, болезни Лебера¹, беременности (возможно токсическое действие тиоцианатов на плод). При повышенном внутричерепном давлении нитропруссид натрия дигидрат вызывает его дальнейший подъем, при заболеваниях легких суживает сосуды малого круга кровообращения в ответ на недостаточное поступление кислорода. Большая осторожность требуется при назначении нитропруссид натрия дигидрата больным с почечной недостаточностью. Скорость введения и доза препарата не должны превышать способность организма удалять цианиды и тиоцианаты.

¹ Наследственная атрофия зрительного нерва, проявляется двусторонним центральным сужением полей зрения.

АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Терапевтическое действие антиангинальных средств (от греч. *anti* - против; лат. *angina pectoris* - грудная жаба, от *angere* - душить) направлено на уменьшение потребности сердца в кислороде и улучшение коронарного кровообращения. Первый механизм имеет преимущественное значение, так как у больных стенокардией коронарные артерии склерозированы и не способны к расширению. Кислородный запрос сердца зависит от ЧСС, систолического АД, сократимости миокарда, напряжения миокарда левого желудочка. Среди этих факторов наиболее значимый для развития ишемии - повышение ЧСС. У большинства больных стабильной стенокардией развитию ишемических эпизодов предшествует тахикардия.

β-Адреноблокаторы и ивабрадин уменьшают потребность миокарда в кислороде. Нитраты, молсидомин, никорандил и блокаторы кальциевых каналов ограничивают кислородный запрос миокарда и расширяют коронарные сосуды.

НИТРАТЫ

Эфиры азотной кислоты имеют группу -C-O-NO₂, эфиры азотистой кислоты - группу -C-O-N=O.

Нитроглицерин - умеренно летучая маслянистая жидкость, взрывоопасен. В состав таблеток включена микрокристаллическая целлюлоза для повышения стабильности. Срок хранения таблеток нитроглицерина - 2 мес после того, как больной открыл стеклянный пузырек с резиновой пробкой. Высокомолекулярные нитраты длительного действия - **изосорбида динитрат** и **изосорбида мононитрат** - стабильные твердые вещества.

Нитроглицерин («гремучее масло») синтезировал в 1846 г. профессор Туринской артиллерийской академии Асканио Собrero. Этот ученый заметил, что нитроглицерин при приеме под язык в малых дозах вызывает головную боль. В 1856 г. гомеопат Константин Геринг подтвердил, что после приема нитроглицерина сильно болит голова. Он рекомендовал это средство под названием «глоноин» в гомеопатических дозах для лечения головной боли согласно «закону подобия». В 1860-1880 гг. рабочие заводов Нобеля по производству динамита, попадая в атмосферу паров нитроглицерина, жаловались на головную боль. Через несколько недель работы головная боль проходила, но она возобновлялась в выходные дни. Помогала повязка, смоченная нитроглицерином. В 1857 г. врач из Эдинбурга Томас Лаудер Брантон открыл способность амилнитрита купировать загрудинную боль при стенокардии через 30-60 с после ингаляционного введения. В 1879 г. лондонский врач Уильям Мэррил опубликовал в английском журнале Lancet серию статей, в которых описал гемодинамические эффекты нитроглицерина и обосновал его назначение под язык для купирования приступов стенокардии (в 1912 г. Мэррил умер от приступа стенокардии, не успев принять нитроглицерин). Одним из первых пациентов, кто успешно лечился нитроглицерином, был Альфред Нобель. Он писал: «Это ирония, похоже, ирония судьбы - мне предписано принимать нитроглицерин. Они называют его тринитри-ном, чтобы не волновать аптекарей и публику». Изосорбида динитрат применяют с 1961 г., изосорбида мононитрат - с 1981 г.

Гемодинамические и метаболические эффекты нитратов аналогичны действию эндотелиального сосудорасширяющего фактора - NO. Нитраты в цитоплазме гладких мышц сосудов при участии сульфидрильных групп глута-тиона и других тиолов образуют нитрозотиол (R=SNO). Этот нестабильный интермедиат высвобождает группу -NO.

В гладких мышцах группа -NO активирует гемосодержащую лигазу - цитозольную гуанилатциклазу, катализирующую продукцию цГМФ. Под влиянием этого циклического нуклеотида активируется Ca^{2+} -зависимая АТФаза саркоплазматического ретикулула с последующим депонированием ионов кальция. Циклический ГМФ также повышает проницаемость калиевых каналов клеточной мембраны, что сопровождается гиперполяризацией и уменьшением входа Ca^{2+} по потенциалзависимым каналам L-типа (рис. 40.1).

Естественным источником NO является L-аргинин. Он поступает в эндотелий сосудов с помощью специального транспортного механизма. Эндотелиальный металлофермент NO-синтаза окисляет аминокгруппу в гуанидиновом остатке аргинина с выделением NO, при этом аргинин преобразуется в L-цитруллин.

За открытие роли NO как сигнальной молекулы в сердечно-сосудистой системе американские ученые Роберт Ф. Ферчготт, Луис Дж. Игнарро и Фредерик Мурад в 1998 г. получили Нобелевскую премию.

При ИБС нитраты в терапевтических дозах расширяют вены («бескровное кровопускание») и повышают венозное депонирование крови. В результате этих эффектов они уменьшают преднагрузку на сердце и вызывают изменения

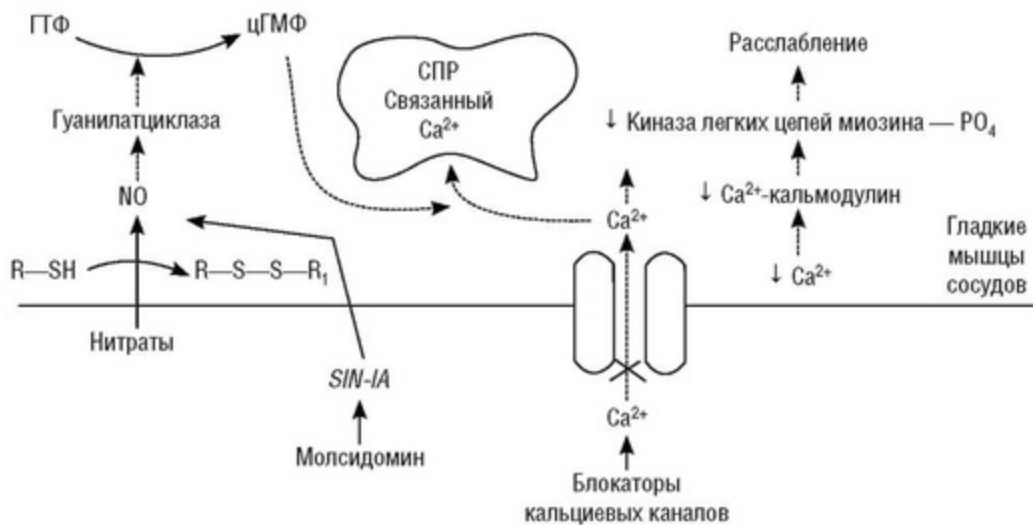


Рис. 40.1. Механизм действия антиангинальных средств: СПР - саркоплазматический ретикулум

гемодинамики, направленные на ограничение потребности сердца в кислороде и улучшение кровоснабжения пострадавших зон миокарда. Под влиянием нитратов уменьшаются растяжение полости левого желудочка, конечно-диастолическое давление и напряжение миокарда. Ограничивается кислородный запрос сердца, раскрываются коллатеральные сосуды, восстанавливается кровообращение в субэндокардиальных зонах миокарда, сокращается размер зоны ишемии.

Нитраты также расширяют периферические артерии со снижением периферического сопротивления и постнагрузки на сердце, незначительно уменьшают системное АД, не изменяют ЧСС или вызывают умеренную рефлекторную тахикардию из-за ослабления парасимпатического барорефлекса. Нитраты улучшают сократимость миокарда, особенно при ХСН.

Нитраты расширяют крупные эпикардиальные коронарные сосуды, если атеросклеротические бляшки расположены в них эксцентрически и частично сохранена гладкая мускулатура. При расширении крупных коронарных артерий кровоток направляется во все коронарные артериолы, улучшается кровоснабжение зон ишемии миокарда. Нитраты не расширяют коронарные сосуды с концентрически расположенными атеросклеротическими бляшками.

Нитраты в больших дозах вызывают значительное венозное депонирование крови, тахикардию, уменьшают сердечный выброс, систолическое и диастолическое АД. При выраженном снижении АД и сердечного выброса коронарный кровоток ухудшается.

Таким образом, нитраты оказывают антиангинальное действие в результате нескольких механизмов (рис. 40.2):

- ▶ уменьшают преднагрузку (расширяют вены), постнагрузку (расширяют артерии) и потребность сердца в кислороде;
- ▶ расширяют эпикардиальные отделы коронарных артерий и повышают эластичность аорты;
- ▶ улучшают коллатеральное кровообращение в миокарде;
- ▶ восстанавливают кровоток в зонах ишемии миокарда под эндокардом;
- ▶ тормозят в эндотелии синтез молекул клеточной адгезии и тромбоксана A_2 , препятствуют агрегации тромбоцитов и образованию тромбов в коронарных сосудах;
- ▶ повышают эластичность эритроцитов.

Нитраты обладают высокой липофильностью. Нитроглицерин при приеме внутрь в дозах, предназначенных для приема под язык (0,5 и 1,0 мг), полностью подвергается пресистемной элиминации и не оказывает фармакологического действия. Если больной при приступе стенокардии положил под язык таблетку или капсулу с нитроглицерином, а ему стало хуже, то избавиться от препарата можно, проглотив его. Биодоступность изосорбида динитрата - 20-25%, изосорбида моонитрата - 100%.

Продукты биотрансформации нитроглицерина - ди- и моонитраты и их конъюгаты с глюкуроновой кислотой. Динитрат глицерина оказывает гемодинамическое влияние в 10 раз слабее, чем нитроглицерин. Метаболиты нитроглицерина выводятся с мочой. Период полуэлиминации нитроглицерина - 1-4,4 мин, его метаболитов - 4 ч.



Рис. 40.2. Гемодинамические эффекты нитратов

Изосорбида динитрат при участии цитохрома Р450 превращается в более активный продукт - изосорбида-5-мононитрат (60%) и менее активное производное - изосорбида-2-мононитрат (25%). В почках изосорбида мононитраты присоединяют глюкуроновую кислоту. Период полуэлиминации изосорбида динитрата - 1,1-1,3 ч, изосорбида-5-мононитрата - 4,2 ч, изосорбида-2-мононитрата - 1,8 ч. Изосорбида мононитрат представляет собой метаболит изосорбида-5-мононитрат.

Нитраты применяют при вазоспастической стенокардии, безболевой ишемии миокарда, стабильной стенокардии. Препараты принимают в положении сидя. В вертикальном положении они вызывают головокружение вследствие ортостатической гипотензии, в горизонтальном положении действие ослабляется из-за увеличенного возврата венозной крови в сердце.

Препараты нитроглицерина, изосорбида динитрата и мононитрата выпускают во многих лекарственных формах: таблетках, капсулах, спансулах, бук-кальных пластинках, аэрозолях (табл. 40.1).

Нитраты вводят внутривенно при инфаркте миокарда левого желудочка (особенно передней стенки), нестабильной стенокардии, острой сердечной недостаточности и гипертоническом кризе в первые 24-48 ч¹ после катастрофы. Применяют не содержащие этанол препарат нитроглицерина перлинга-нит*, препараты изосорбида динитрата изокет*, динисорб*. Нитроглицерин

¹ Используют системы из полипропилена и полиэтилена, не поглощающие нитраты; системы из полиуретана и поливинилхлорида поглощают 50-80% нитроглицерина.

Таблица 40.1. Препараты нитратов

Нитраты	Применение при стенокардии	Пути введения	
<i>Нитроглицерин</i>			
Таблетки, спрей	Купирование приступа	Под язык	
Спрей Нитроминт*	Купирование приступа	Под язык	
Сополимерные пластинки Тринитролонг*	Купирование приступа, курсовое лечение	Приклеивать на десну	
<i>Изосорбида динитрат</i>			
Аэрозоль Изокет*	Купирование приступа	На слизистую оболочку щеки	
Таблетки Нитросорбид*	Курсовое лечение	Внутрь	
Таблетки пролонгированного действия Кардикет*	Курсовое лечение	Внутрь	
<i>Изосорбида мононитрат</i>			
Таблетки Моночинкве*, Моно Мак*, Эфокс*	Курсовое лечение	Внутрь	
Таблетки и капсулы пролонгированного действия Монолонг*, Моночинкве ретард*, Пектрол*, Эфокс лонг*	Курсовое лечение	Внутрь	

как средство короткого действия имеет преимущества при инфаркте миокарда у больных с нестабильной гемодинамикой. Пациентам, которые нуждаются в продолжительном (более 24 ч) внутривенном вливании нитратов, скорость введения увеличивают каждые несколько часов с целью поддержания эффекта.

При инфаркте миокарда правого желудочка нитраты не применяют, так как уменьшение притока крови к правым отделам сердца за счет венозного депонирования может резко уменьшать выброс крови из левого желудочка с развитием выраженной артериальной гипотензии.

Критерии эффективности нитратов:

- ▶ уменьшение частоты и тяжести приступов стенокардии;
- ▶ рост толерантности к физической нагрузке;
- ▶ исчезновение эпизодов ишемии по данным мониторной регистрации

ЭКГ;

- ▶ легкая головная боль;
- ▶ увеличение ЧСС на 7-10 в минуту.

При регулярном лечении у 50-60% больных развивается привыкание (толерантность) к нитратам, у 10-15% антиангинальный эффект утрачивается пол-

ностью. Сначала привыкание формируется к гемодинамическим эффектам, затем - к антиангинальному и противоишемическому влиянию. Привыкание чаще возникает к препаратам длительного действия. При назначении изосорбида динитрата по 80 мг 1 раз в сутки привыкание не развивается, применение этого средства 2 раза в сутки вызывает его через 2 нед. В случае приема 4 раза в сутки привыкание наступает спустя неделю. Постоянное внутривенное вливание нитроглицерина в блоках интенсивной терапии сопровождается привыканием у 65% больных.

Механизмы привыкания к нитратам (рис. 40.3):

- ▶ нарушается восстановление нитратов вследствие истощения ресурсов восстановленных тиолов в эндотелии сосудов (в процессе преобразования группы $-NO_2$ в $-NO$ сульфгидрильные группы тиолов окисляются в дисульфидные);
- ▶ ослабляется чувствительность гуанилатциклазы к действию NO , ускоряется инактивация цГМФ изоферментом V фосфодиэстеразы;
- ▶ из эндотелия выделяется сосудосуживающий фактор - эндотелин-1;
- ▶ рефлекторно активируются симпатическая нервная система и РАС (повышается концентрация сосудосуживающих веществ - ренина, ангиотензина II, альдостерона, катехоламинов);
- ▶ уменьшается синтез простациклина;
- ▶ ухудшается почечный кровоток с ростом ОЦК и венозного возврата в сердце.

Методы предупреждения привыкания.

- ▶ Увеличивают дозу нитратов, что обеспечивает временный эффект.
- ▶ При стенокардии напряжения:
 - I функционального класса, когда приступы возникают предсказуемо, назначают нитраты короткого действия непосредственно перед физической нагрузкой;
 - II-III функциональных классов применяют нитраты средней продолжительности действия в течение дня с интервалом 8 ч и отменой на ночь;
 - IV функционального класса назначают нитраты с пролонгированным действием 2 раза (утром и на ночь), препараты со средней продолжительностью эффекта - 3-4 раза в сутки.

► При стабильной стенокардии чередуют прием нитратов и блокаторов кальциевых каналов на протяжении суток.

► Применяют корректоры - донаторы сульфгидрильных групп (ацетилци-стеин, метионин), иАПФ (каптоприл, зофеноприл, периндоприл, энала-прил), блокаторы АТ₁-рецепторов (кандесартан)¹, мочегонные средства, антиоксиданты (витамин Е, аскорбиновую кислоту).

При приеме изосорбида мононитрата 1 раз в сутки остается интервал 6-8 ч, свободный от нитрата.

Внезапное прекращение приема нитроглицерина короткого действия создает опасность синдрома отдачи (синдрома рикошета, англ. withdrawal, rebound) вследствие быстрой активации суживающих факторов. У больных

¹ Ингибиторы АПФ и блокаторы АТ₁-рецепторов уменьшают продукцию супероксидного аниона за счет снижения активности НАДФН-оксидазы.



Рис. 40.3. Механизмы привыкания к нитратам и места приложения действия лекарственных средств, способных ослабить привыкание к эффектам нитратов: 1 - донаторы сульфгидрильных групп; 2 - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; 3 - блокаторы АТ₁-рецепторов. АПФ - ангиотензинпревращающий фермент; цГМФ - циклический гуанозинмонофосфат; SH - сульфгидрильные группы; NO - оксид азота; O₂⁻ - супероксидный радикал

значительно увеличивается АД, появляются частые приступы стенокардии, эпизоды безболевого ишемии миокарда, возможны инфаркт миокарда и смерть больного. Изосорбида мононитрат синдрома отдачи не вызывает, так как его концентрация в плазме снижается плавно.

Побочные эффекты нитратов имеют гемодинамическую природу. Они повышают внутричерепное давление и вызывают головную боль. Это обусловлено расширением вен мозговых оболочек и увеличением их проницаемости. В качестве корректоров применяют НПВС и вено-tonизирующие средства - левоментол (входит в состав валидола*), никетамид, кофеин, циннаризин.

Лечение нитратами у некоторых пациентов сопровождается значительной ортостатической гипотензией, головокружением и рефлекторной тахикардией. Нитраты редко вызывают синдром коронарного обкрадывания, образование метгемоглобина, не повышают внутриглазного давления у

больных глаукомой. При приеме под язык могут оказывать местное раздражающее действие. Лучше других препаратов переносится изосорбида моонитрат.

Нитраты противопоказаны при плохой индивидуальной переносимости (сильной головной боли, артериальной гипотензии, тахикардии), шоке, си-

столическом АД меньше 90 мм рт.ст., инфаркте миокарда правого желудочка, кровоизлиянии в головной мозг, травме головы, повышенном внутричерепном давлении, токсическом отеке легких, тяжелой анемии. При гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, пролабировании митрального клапана и аортальном стенозе нитраты усиливают обструкцию выносящего тракта левого желудочка и митральную регургитацию. Изосорбида динитрат и моонитрат не назначают в первые 3 мес беременности и при кормлении грудным молоком.

Недопустим одновременный прием нитратов и препаратов, применяемых при эректильной дисфункции, - силденафила, варденафила и тадалафила. Стимуляторы эрекции ингибируют изофермент V фосфодиэстеразы, инактивирующий цГМФ. При их комбинации с нитратами резко возрастает количество цГМФ. Это опасно из-за значительного снижения АД и усиления ишемии миокарда. Нитраты можно применять спустя 24 ч после отмены силденафила и варденафила и через 48 ч после прекращения приема тадалафила при условии, что у больного не снижено АД.

молсидомин, никорандил

Молсидомин - производное сиднонимина с функционально активной группой NO. Его гемодинамическое действие такое же, как у нитратов (см. рис. 40.2). Молсидомин снижает потребность сердца в кислороде, уменьшая преднагрузку (расширяет вены) и постнагрузку (увеличивает эластичность крупных артерий). Улучшает коллатеральное кровообращение в миокарде, тормозит внутрикоронарную агрегацию тромбоцитов (нарушает синтез тром-боксана A₂, повышает образование простациклина), уменьшает легочную гипертензию, в больших дозах расширяет крупные эпикардиальные ветви коронарных сосудов и периферические артерии. Оказывает противоатеросклеротическое действие.

Молсидомин хорошо всасывается из кишечника. В печени превращается в метаболит SIN-I (3-морфолиносиднонимин). В крови SIN-I активируется с образованием метаболита SIN-IA (N-морфолино-N-аминоацетонитрил, линсидомин). SIN-IA освобождает группу -NO и превращается в SIN-IC. С мочой в виде метаболитов выводится 90% дозы. Молсидомин оказывает антиангинальное влияние спустя 1 ч, длительность терапевтического эффекта составляет 5-7 ч, период полуэлиминации - 3,5 ч.

Молсидомин принимают внутрь для курсового лечения ранней постинфарктной и стабильной стенокардии напряжения, легочной, артериальной (у пожилых) и портальной (на почве цирроза печени) гипертензии.

Побочные эффекты молсидомина - головная боль и артериальная гипотензия - выражены слабее, чем при лечении нитратами. К молсидомину не развивается привыкание. Молсидомин противопоказан при тяжелой артериальной гипотензии, кардиогенном шоке, геморрагическом инсульте, в первые 3 мес беременности.

Никорандил содержит группу -NO и остаток никотиновой кислоты. Он является донатором группы -NO и активирует АТФ-зависимые калиевые каналы гладких мышц сосудов, что сопровождается гиперполяризацией

и уменьшением входа ионов кальция. Никорандил расширяет коронарные, мозговые и периферические сосуды, уменьшает преднагрузку и постнагрузку на сердце, оказывает выраженное эндотелий- и кардиопротективное действие. Последний эффект обусловлен улучшением биоэнергетики миокарда, уменьшением его перегрузки ионами кальция и защитой миофибрилл и митохондрий от повреждающего действия Ca²⁺. Никорандил не вызывает тахикардии, не повышает потребности сердца в кислороде, снижает АД менее чем на 10%, оказывает антиагрегантное и противоатеросклеротическое действие.

Биодоступность никорандила при приеме внутрь - 75-80%, около 20% введенной дозы выводится с мочой в виде неактивных метаболитов, 2% элиминируется с желчью. Период полуэлиминации - 0,5-1

ч. Фармакокинетика никорандила мало зависит от возраста больного, сопутствующей патологии печени и почек. Никорандил принимают внутрь для курсового лечения стабильной стенокардии напряжения, в том числе перед предстоящим чрескожным коронарным вмешательством. Побочное действие ограничивается редкими случаями тошноты и головной боли.

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Блокаторы кальциевых каналов как антиангинальные средства оказывают следующие эффекты:

- повышают доставку кислорода к миокарду: расширяют коронарные артерии, устраняют их спазм, улучшают функции коллатералей;
- уменьшают потребность сердца в кислороде: снижают ЧСС (верапамил, дилтиазем) и постнагрузку (все блокаторы);
- оказывают кардиопротективное действие: ослабляют активирующее влияние ионов кальция на лизосомальные протеолитические ферменты и АТФазу в зоне ишемии миокарда, сохраняют макроэргические фосфаты, улучшают функции миофибрилл и митохондрий;
- обладают антиагрегантными и противоатеросклеротическими свойствами.

Блокаторы кальциевых каналов уменьшают воспаление в сосудистой стенке, способствуют регенерации эндотелия, повышают продукцию NO. Их применяют как антиангинальные средства при вазоспастической и стабильной стенокардии. Средства этой группы хорошо переносятся больными, хотя и не лишены побочных эффектов.

Верапамил увеличивает венозный возврат крови в сердце и может повышать конечно-диастолическое давление в левом желудочке. Нифедипин короткого действия вызывает тахикардию и может усиливать ишемию миокарда. При выраженном атеросклерозе коронарных сосудов возникает риск синдрома коронарного обкрадывания: расширяются артерии в интактных зонах миокарда и уменьшается приток крови в пораженные атеросклерозом, не способные к расширению сосуды зоны ишемии.

Внезапная отмена блокаторов кальциевых каналов у больных вазоспастической стенокардией сопровождается спазмом коронарных сосудов спустя 2-7 ч. Коронарный вазоспазм протекает наиболее тяжело при внутривенном вливании кальция хлорида.

брадикардические средства

Высокая ЧСС ухудшает течение ИБС, артериальной гипертензии, ХСН, сахарного диабета. При тахикардии значительно возрастает потребность сердца в кислороде, что снижает эффективность сокращений. При уменьшении ЧСС:

- снижается потребность сердца в кислороде;
- удлиняется диастолическая перфузия миокарда кровью;
- снижается риск развития аритмии;
- реже формируются атеросклеротические бляшки в коронарной системе;
- облегчается формирование коллатеральных артериол и капилляров в миокарде;
- улучшается субэндокардиальный кровоток;
- повышается эластичность аорты и периферических артерий, улучшаются функции эндотелия;
- улучшается функция почек, уменьшается протеинурия.

Для снижения ЧСС применяют β -адреноблокаторы и блокатор кальциевых каналов недигидропиридинового ряда верапамил, но эти лекарственные средства уменьшают атриовентрикулярную проводимость и АД, при ХСН ослабляют сердечные сокращения, оказывают другие побочные эффекты. Перспективно применение антиангинальных средств, селективно уменьшающих ЧСС и потребность миокарда в кислороде без изменений работы сердца, коронарной и системной гемодинамики. Таким средством является **ивабрадин** - селективный блокатор ионного

тока I_f в синусном узле сердца. Ивабрадин состоит из двух циклических структур - бензодиазепина и бензоциклобу-тана, соединенных азапентановой цепочкой.

Синусный узел - единственный водитель ритма в нормально работающем сердце. Он спонтанно, во время диастолы, генерирует потенциалы действия при участии различных ионных токов, включая вход ионов натрия и калия по f-каналам (см. главу 38). Название «f-каналы» произошло от английского слова funny («странные»), что отражает их специфические, необычные свойства. f-Каналы активируются при гиперполяризации и под влиянием цАМФ.

Ивабрадин блокирует открытые f-каналы синусного узла, ослабляет ток I_f , замедляет спонтанную диастолическую деполяризацию и уменьшает ЧСС. Эффективность ивабрадина выше при тахикардии, когда f-каналы открываются чаще. Ивабрадин не влияет на реполяризацию и продолжительность потенциала действия, облегчает диастолическое расслабление миокарда, улучшает коллатеральный кровоток и эластичность аорты.

Биодоступность ивабрадина при приеме внутрь составляет 40%, связь с белками плазмы - 70%, период полуэлиминации - 11 ч. Около 90% дозы ивабрадина окисляется изоферментом 3A4 цитохрома P450 с образованием 22 неактивных метаболитов, элиминируемых с мочой и желчью, 10% дозы выводится в неизмененном виде с мочой.

Ивабрадин применяют при стабильной стенокардии напряжения и ХСН II-IV функциональных классов. У больных стенокардией ЧСС рекомендуют уменьшать до 55-60 в минуту, при ХСН - до менее 70 в минуту. Обязательное условие для назначения ивабрадина - синусовый ритм.

При стабильной стенокардии ивабрадин оказывает выраженное антиангинальное и противоишемическое действие. Он уменьшает потребность сердца в кислороде, улучшает сократимость и кровоснабжение глубоких субэндокардиальных слоев миокарда, не вызывает атриовентрикулярную блокаду, не суживает коронарные артерии, не оказывает гипотензивного действия. При ХСН ивабрадин препятствует развитию фиброза миокарда, тормозит ремоделирование левого желудочка. Длительный прием этого препарата не сопровождается развитием привыкания. После прекращения лечения не возникает синдрома отдачи. Ивабрадин можно применять в комбинации с β -адреноблокаторами.

Ивабрадин хорошо переносится больными. Изредка он вызывает преходящие вспышки света в ограниченных полях зрения (фотопсии). Этот побочный эффект обусловлен блокадой f-каналов в фоторецепторах сетчатки глаза и исчезает при снижении дозы.

СРЕДСТВА МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ (МИОКАРДИАЛЬНЫЕ ЦИТОПРОТЕКТОРЫ)

Средствами метаболической кардиопротективной терапии являются три-метазидин, ранолазин, мельдоний.

Производное пиперазина **триметазидин** разработан в конце 1970-х годов во Франции, первоначально для лечения больных с головокружением, через 10 лет его стали применять при стенокардии.

Сердце расходует около 1 мМ АТФ в секунду, весь ресурс АТФ и креатин-фосфата должен обновляться за 20 с. Энергетические потребности сердца на 80% обеспечивает окисление в митохондриях свободных жирных кислот. Источником энергии является также окисление глюкозы, лактата и кетоновых тел. При β -окислении жирных кислот образуется больше макроэргов, но на синтез одной их молекулы расходуется много кислорода. В условиях ишемии из-за недостаточной доставки кислорода в сердце накапливаются недоокисленные продукты жирных кислот. Они разобщают окислительное фосфорилирование, нарушают транспорт АТФ из митохондрий к местам потребления, повреждают мембраны митохондрий.

В сердце существует обратно пропорциональная зависимость между окислением жирных кислот и глюкозы. Ацетил-КоА, образованный в реакциях окисления жирных кислот, ингибирует ключевой фермент аэробного окисления глюкозы пируватдегидрогеназу. При торможении окисления глюкозы в митохондриях усиливается гликолиз, накапливаются лактат, ионы водорода, развивается ацидоз.

Триметазидин ингибирует в кардиомиоцитах митохондриальный фермент β -окисления длинноцепочечных жирных кислот - 3-кетоацил-КоА-тиолазу. Это сопровождается активацией

пируватдегидрогеназы и переключением энергопродукции от β -окисления жирных кислот на окисление глюкозы. Сердце продолжает получать энергию окисления глюкозы в цикле трикарбонных кислот. В итоге значительно уменьшается потребность сердца и всего организма в кислороде, рациональнее используется остаточный кислород, так

как в расчете на 1 моль кислорода образуется большее количество АТФ и кре-атинфосфата. Неокисленные жирные кислоты встраиваются в фосфолипиды мембран кардиомиоцитов.

При ишемии триметазидин задерживает активацию анаэробного гликолиза, позволяя сердцу работать так, как будто кислорода достаточно. Ликвидирует внутриклеточный ацидоз, повышает синтез гликогена, устраняет тормозящее влияние недоокисленных жирных кислот на транспорт АТФ из митохондрий к миофибриллам, защищает митохондрии от деструкции, препятствует перегрузке кардиомиоцитов ионами кальция.

Триметазидин оказывает плеiotропное действие, не связанное с ингибированием β -окисления жирных кислот. Он повышает продукцию NO, активность антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, уменьшает воспаление в сердце и апоптоз кардиомиоцитов, адгезию и агрегацию тромбоцитов, препятствует окислению ЛПНП. Важно, что триметазидин лишен прямых гемодинамических эффектов: не изменяет ЧСС, АД, давление в легочной артерии, общее периферическое сопротивление сосудов.

Биодоступность триметазидина составляет около 90%, с белками плазмы связано 16% молекул. Триметазидин преобразуется в восемь неактивных метаболитов, 62% дозы выводится с мочой в неизмененном виде. Период полуэлиминации триметазидина составляет 6 ч. Его концентрация в плазме сохраняется в течение 24 ч. В таблетках и капсулах с замедленным высвобождением триметазидин действует еще дольше.

Триметазидин назначают внутрь больным стабильной стенокардией напряжения, для лечения которых из-за низкого АД и брадикардии нельзя использовать β -адреноблокаторы, верапамил, дилтиазем или ивабрадин. Особую категорию кардиологических больных, которым рекомендован триметазидин, составляют пожилые люди и пациенты с сопутствующим сахарным диабетом. Триметазидин хорошо переносится больными. В редких случаях он вызывает тошноту, дискомфорт в области желудка, головную боль, головокружение и инсомнию. Препарат не рекомендуют принимать при болезни Паркинсона, эссенциальном треморе и других двигательных расстройствах.

Производное пиперазина **ранолазин** состоит из S- и R-энантиомеров, по строению близок лидокаину. Он подавляет вход в кардиомиоциты Na^+ и Ca^{2+} , в зонах ишемии препятствует перегрузке кардиомиоцитов этими ионами. Аналогично триметазидину нарушает окисление жирных кислот с переводом биоэнергетики миокарда на окисление глюкозы. Ранолазин облегчает диастолическое расслабление миокарда, уменьшает его напряжение, улучшает коронарный кровоток, препятствует развитию фибрилляции предсердий и желудочковой тахикардии, не изменяет ЧСС и АД.

После приема внутрь биодоступность ранолазина колеблется от 35 до 50% в зависимости от индивидуальных особенностей больного. Ранолазин окисляется в печени изоферментами 3A4 и в меньшей степени 2D6 цитохрома P450. Неактивные окисленные метаболиты и неизмененный ранолазин (5% дозы) выводятся с мочой и желчью с периодом полуэлиминации 7 ч.

Ранолазин применяют при стабильной стенокардии напряжения в случаях недостаточной эффективности основных антиангинальных средств.

К ранолазину не формируется привыкание, после прекращения его приема не возникает синдром отдачи. Ранолазин хорошо переносится, но изредка вызывает головную боль, астению, периферические отеки и диспепсию. Противопоказан при тяжелой почечной и печеночной недостаточности, беременности, грудном вскармливании.

Триметилгидразиния пропионата дигидрат, применяемый под названием **мельдоний**, является аналогом γ -бутиробетаина и по конкурентному механизму ингибирует γ -бутиробетаингидроксилазу, превращающую γ -бутиробетаин в карнитин. Мельдоний в кардиомиоцитах и других клетках тормозит зависимый от карнитина транспорт жирных кислот в митохондрии и переключает биоэнергетику с β -окисления жирных кислот на аэробное окисление глюкозы. Уменьшает потребность клеток в

кислороде, способствует сопряжению окисления и фосфорилирования, устраняет внутриклеточный ацидоз. Свободные жирные кислоты утилизируются в составе мембранных фосфолипидов.

Мельдоний препятствует перегрузке кардиомиоцитов ионами натрия и кальция, увеличивает внутриклеточное содержание ионов калия, оказывает антиоксидантное действие, улучшает эластичность мембран эритроцитов, тормозит агрегацию тромбоцитов. Антиагрегантный эффект мельдония обусловлен нарушением входа Ca^{2+} в тромбоциты, уменьшением выделения серотонина из внутритромбоцитарного депо и синтеза тромбоксана A_2 . В зонах ишемии миокарда мельдоний стимулирует продукцию NO, так как γ -бутиробетаин этерифицируется и превращается в эфир, близкий по структуре ацетилхолину. NO выделяется из эндотелия при активации внесинаптических M_3 -холинорецепторов.

Мельдоний тормозит хемотаксис, миграцию нейтрофилов и воспалительную инфильтрацию зон ишемии миокарда. Не оказывает прямого влияния на гемодинамику.

Биодоступность мельдония при приеме внутрь составляет 78%. Он легко преодолевает гистогематические барьеры, преобразуется в печени в два неактивных метаболита, элиминируемых с мочой.

Мельдоний принимают внутрь, вводят внутривенно и внутримышечно при стабильной стенокардии, ХСН с систолической дисфункцией левого желудочка, нарушениях мозгового кровообращения, алкогольном абстинентном синдроме. Известны случаи злоупотребления мельдонием в спорте.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Лекарственные средства применяют при острых и хронических нарушениях кровоснабжения головного мозга. Они возникают при спазме, атеросклерозе, тромбозе или эмболии сонных и позвоночных артерий, тяжелой артериальной гипертензии. Головной мозг очень чувствителен к недостатку кислорода, поэтому нарушения его доставки нередко завершаются некрозом мозговой ткани. Наиболее опасны острые нарушения - субарахноидальное кровоизлияние, ишемический и геморрагический инсульт. Кратковременный спазм мозговых сосудов сопровождается преходящими нарушениями мозгового кровообращения.

При оказании реанимационных мероприятий необходима тщательная дифференциальная диагностика типа инсульта. При ишемическом инсульте применяют сосудорасширяющие средства, антиагреганты, антикоагулянты и стимуляторы фибринолиза. При геморрагическом инсульте и субарахноидальном кровоизлиянии противопоказаны лекарственные средства, уменьшающие свертывание крови.

Причиной хронических расстройств мозгового кровообращения являются атеросклероз, артериальная гипертензия, метаболические нарушения в ткани мозга. У больных постепенно ухудшаются память, когнитивные и другие психические функции вплоть до деменции, нарушаются движения.

Для профилактики и лечения ишемических расстройств мозгового кровообращения применяют лекарственные средства, расширяющие сосуды головного мозга. Наиболее селективное влияние на мозговые сосуды оказывают винпоцетин и нимодипин. Другие средства могут снижать АД, что ухудшает кровоснабжение головного мозга. Многие сосудорасширяющие средства нормализуют биоэнергетику головного мозга, тормозят агрегацию тромбоцитов и образование тромбов в мозговых артериях, повышают эластичность эритроцитов.

винпоцетин

Винпоцетин является полусинтетическим производным винкамина - алкалоида барвинка малого (*Vinca minor*). Он расширяет преимущественно сосуды головного мозга и слабо влияет на системную гемодинамику. Селективное действие винпоцетина обусловлено уменьшением активности перicyтов в базальной мембране артериол и капилляров головного мозга.

Перициты содержат актин и миозин и выполняют сократительную функцию. При сокращении они суживают сосуды и ухудшают мозговой кровоток. Функции перицитов регулируют многие вещества. Аденозин активирует А-рецепторы на мембране перицитов и повышает выход из них ионов калия по АТФ-зависимым каналам. Это сопровождается расслаблением перицитов и расширением сосудов.

Винпоцетин тормозит инактивацию аденозина. Перициты расслабляются и перестают сдавливать артериолы и капилляры головного мозга. Винпоцетин также блокирует кальциевые каналы гладких мышц сосудов, увеличивает продукцию NO. Улучшает кровоснабжение зон ишемии головного мозга и не вызывает синдром сосудистого обкрадывания.

Винпоцетин блокирует NMDA-рецепторы и ослабляет эксайтотоксическое действие глутаминовой кислоты, активирует функции адренергических и серотонинергических синапсов головного мозга. Тормозит агрегацию тромбоцитов, улучшает эластичность эритроцитов, снижает сродство кислорода к гемоглобину и облегчает его транспорт в ткань головного мозга, повышает поглощение и окисление глюкозы.

При приеме внутрь биодоступность винпоцетина составляет всего 7% из-за пресистемной элиминации. Связь с белками плазмы - около 70%. Преобразуется в неактивные метаболиты. Их конъюгаты с глюкуроновой и серной кислотами выводятся с желчью и мочой. Участвует в enteroгепатической циркуляции. Период полужизни - 5 ч.

Винпоцетин принимают внутрь и вливают внутривенно капельно при нарушениях нервной деятельности после перенесенного ишемического инсульта, а также применяют при хронической недостаточности мозгового кровообращения, гипертонической и посттравматической энцефалопатии, ишемии тканей глаза, ослаблении слуха сосудистой и токсической этиологии, головокружении, болезни Меньера. Комбинируют с ноотропным средством пирацетамом (винпотропил*). Побочные эффекты более выражены при внутривенном вливании винпоцетина: умеренно снижается АД, возникают тахикардия, экстрасистолия, головная боль, головокружение, инсомния. Винпоцетин противопоказан в острой фазе геморрагического инсульта, при ИБС, аритмии, беременности, людям моложе 18 лет. На время лечения прекращают грудное вскармливание.

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Производное 1,4-дигидропиридина **нимодипин** блокирует кальциевые каналы L-типа в гладких мышцах сосудов головного мозга. Улучшает мозговой кровоток в зонах ишемии и мало изменяет тонус периферических сосудов. Оказывает нейропротективное действие, так как устраняет избыточное поступление ионов кальция в нейроны.

Биодоступность нимодипина при приеме внутрь - 8-12% из-за пресистемной элиминации. Он почти полностью связывается с белками плазмы, превращается в неактивные метаболиты. Они выводятся с мочой и желчью с периодом полужизни 5-10 ч.

Нимодипин принимают внутрь после перенесенной острой ишемии головного мозга, при хроническом нарушении мозгового кровообращения, расстройствах памяти и интеллекта у пожилых людей, вливают в вену капельно при субарахноидальном кровоизлиянии. Он может вызывать головную боль, гастроинтестинальные проблемы, при внутривенном вливании снижает АД, вызывает тахикардию, гиперемия лица и чувство жара.

Блокатор кальциевых каналов L-типа **циннаризин** преимущественно расширяет мозговые артерии, меньше влияет на периферические сосуды. Уменьшает возбудимость вестибулярных центров как антагонист H₁-рецепторов. Принимают внутрь при хроническом нарушении мозгового кровообращения, расстройствах периферического кровообращения, для профилактики приступов мигрени, морской и воздушной болезни. Циннаризин комбинируют с пирацетамом в таблетках фезам*. Циннаризин может вызывать головную боль, сонливость, сухость во рту, диспепсию. Наиболее опасный побочный эффект - экстрапирамидные нарушения: ригидность скелетных мышц и тремор. Циннаризин с осторожностью назначают людям, страдающим болезнью Паркинсона.

Бенциклан блокирует кальциевые каналы и расслабляет гладкие мышцы артерий, органов пищеварения и мочевыводящей системы. Расширяет мозговые, коронарные, периферические сосуды, тормозит агрегацию тромбоцитов, повышает эластичность эритроцитов, оказывает слабое

противотревож-ное действие. Принимают внутрь, вводят внутримышечно и внутривенно при ишемии головного мозга, облитерирующих заболеваниях артерий, спастических состояниях в гастроэнтерологии и урологии. Может вызывать головокружение, головную боль, инсомнию, тремор, аритмию, анорексию, тошноту, рвоту. Противопоказан при тяжелой сердечной, дыхательной, почечной и печеночной недостаточности, инфаркте миокарда, аритмии, геморрагическом инсульте, черепно-мозговой травме, беременности.

ПРОИЗВОДНЫЕ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Ксантинола никотинат содержит фрагменты никотиновой кислоты и тео-филлина. Никотиновая кислота в форме никотинамида является субстратом для синтеза НАД и НАДФ, теофиллин блокирует A_1 -рецепторы и ингибирует изоферменты III, IV, V фосфодиэстеразы, что сопровождается накоплением цАМФ. Благодаря этим биохимическим эффектам в митохондриях активируются окислительное фосфорилирование и синтез АТФ.

Ксантинола никотинат за счет действия цАМФ расширяет мозговые и периферические сосуды, улучшает коллатеральное кровообращение и микроциркуляцию, тормозит агрегацию тромбоцитов. Он также усиливает фибри-нолиз, оказывает гиполипидемическое действие. Принимают внутрь и вводят внутримышечно при облитерирующем атеросклерозе сосудов, хронических нарушениях мозгового кровообращения, диабетической ангиопатии и ретинопатии, тромбофлебите, болезни Миньера. Вливают внутривенно при ише-мическом инсульте. Побочные эффекты обусловлены действием никотиновой кислоты.

БЛОКАТОРЫ 5-НТ-РЕЦЕПТОРОВ

В месте атеросклеротического повреждения сосудов головного мозга из тромбоцитов выделяется серотонин, активирующий метаболитные 5-НТ₂-рецепторы. В гладких мышцах артерий и тромбоцитах эти рецепторы повышают продукцию ИФ₃ и ДАГ. Активность 5-НТ₂-рецепторов наиболее высока в зонах ишемии, большое их количество находится в коллатеральных сосудах головного мозга. Серотонин вызывает спазм сосудов, агрегацию тромбоцитов и образование тромбов, нарушает коллатеральное кровообращение, увеличивает проницаемость капилляров и способствует развитию постишемического отека головного мозга.

Блокатор 5-НТ₂-рецепторов **нафтидрофурил** препятствует эффектам серо-тонина: расширяет сосуды в зонах ишемии головного мозга и периферические сосуды, улучшает коллатеральный кровоток, эластичность эритроцитов, препятствует тромбозу и образованию атеросклеротических бляшек. Не расширяет сосуды вне зон ишемии и не вызывает синдром сосудистого обкрадывания. Активирует биоэнергетику нейронов, предотвращает отек головного мозга.

Нафтидрофурил принимают внутрь в восстановительном периоде после ишемии головного мозга, при нарушениях кровоснабжения сетчатки и периферического кровообращения (перемежающаяся хромота, болезнь Рей-но, трофические язвы). Нафтидрофурил блокирует α -адренорецепторы и м-холинорецепторы, может вызывать головную боль, головокружение, ин-сомнию, диспепсические нарушения, снижает АД. Противопоказан при геморрагическом инсульте, инфаркте миокарда, ХСН, артериальной гипотен-зии, судорожных состояниях, беременности, грудном вскармливании, людям моложе 18 лет. С осторожностью назначают больным глаукомой и мужчинам с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

При легочной артериальной гипертензии в эндотелии легочных артерий нарушается продукция NO и простациклина, повышается образование эндотели-на-1. В мелких артериях и артериолах легких ухудшается кровоток и формируются тромбы. Развиваются воспаление и фиброз легких. Повышается легочное сосудистое сопротивление, что ведет к недостаточности правого желудочка.

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ЭНДОТЕЛИНА

Название «эндотелин» носят четыре вещества эндотелиального происхождения. Они имеют строение бициклических полипептидов полуконической формы, состоят из 21 аминокислоты с двумя дисульфидными связями. По химической структуре эндотелины близки сарфотоксину - яду египетской змеи *Atractaspis engaddensis*.

Эндотелины синтезируются не только в эндотелии, но и в гладких мышцах сосудов, мезангиальных клетках почек, макрофагах, лейкоцитах, интерстици-альных фибробластах, гепатоцитах, кардиомиоцитах, нейронах и нейроглии. Эндотелин-1 в основном функционирует в сердечно-сосудистой системе и легких.

Эндотелин-1 активирует метаболитные рецепторы ET_A и ET_B , ассоциированные с G-белками. ET_A -рецепторы активируют фосфолипазу C и увеличивают образование вторичных мессенджеров - ИФ₃ и ДАГ, повышают проницаемость кальциевых каналов. При активации ET_A -рецепторов суживаются сосуды, усиливаются и учащаются сердечные сокращения, пролиферируют гладкие мышцы, фибробласты, мезангиальные и глиальные клетки. Сосудосуживающий эффект эндотелина-1 в 100 раз превосходит действие норадреналина и в 10 раз сильнее эффекта ангиотензина II.

ET_B -рецепторы повышают выделение NO и простаглицлина из эндотелия, расширяют сосуды и тормозят агрегацию тромбоцитов. Увеличивают хемотаксис, пролиферацию фибробластов, продукцию коллагена, активируют ма-триксные металлопротеиназы.

В низкой концентрации эндотелин-1 активирует ET_B -рецепторы и расширяет сосуды. При легочной и системной артериальной гипертензии, стенокардии, инфаркте миокарда, аритмии, атеросклерозе, субарахноидальном кровоизлиянии, гломерулонефрите, сахарном диабете продукция эндотелина-1 значительно возрастает, а его клиренс уменьшается. В высокой концентрации

эндотелин-1 преимущественно активирует ET_A -рецепторы, что сопровождается сужением коронарных, легочных и почечных артерий, ухудшением почечного кровотока и фильтрации, увеличением реабсорбции ионов и воды в проксимальных извитых канальцах почек.

При легочной артериальной гипертензии эндотелин-1 вызывает прогрессирующий рост легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии, создает опасность правожелудочковой сердечной недостаточности.

Антагонисты рецепторов эндотелина расширяют легочные сосуды, препятствуют развитию воспаления и фиброза легких, уменьшают АД, вызывают регресс гипертрофии и ремоделирования правого желудочка. Неселективные блокаторы ET_A - и ET_B -рецепторов уменьшают в крови активность ренина, содержание альдостерона и норадреналина. Селективные блокаторы ET_A -рецеп-торов не влияют на гуморальные факторы.

В клинической практике применяют неселективный антагонист **бозентан**, его производное **мацитентан** и селективный антагонист **амбризентан**. Мацитентан блокирует ET -рецепторы преимущественно в гладких мышцах легочных сосудов.

Биодоступность бозентана и мацитентана при приеме внутрь - 50-60%, связь с альбуминами плазмы - 98%. Они окисляются в печени изоферментами 2C9 и 3A4 цитохрома P450, метаболиты (один из них активный) выводятся с желчью. Период полуэлиминации бозентана - 5,4 ч, мацитентана - 16 ч.

Амбризентан за счет селективной блокады ET_A -рецепторов усиливает действие эндотелина-1 на ET_B -рецепторы, что повышает выделение NO и проста-глицлина. Он хорошо всасывается из кишечника, 98% молекул связывается с белками плазмы. Окисляется изоферментом 3A4, в меньшей степени изофер-ментами - 3A5 и 2C19. Исходный амбризентан и его окисленные метаболиты глюкуронируются и выводятся преимущественно с желчью. Период полуэлиминации - 13-18 ч.

Бозентан и мацитентан применяют для лечения идиопатической (наследственной) и вторичной (при склеродермии и врожденных пороках сердца) легочной гипертензии. Амбризентан назначают только при вторичной легочной гипертензии.

Антагонисты рецепторов эндотелина могут вызывать головную боль, головокружение, гиперемию и отек лица, тахикардию, тошноту, рвоту, диарею, анемию с дозозависимым уменьшением уровня гемоглобина и гематокрита. Бозентан обладает гепатотоксичностью, так как конкурирует с

транспортером желчных кислот и вызывает их задержку в гепатоцитах. Патология печени проявляется различными нарушениями - от бессимптомного роста активности аминотрансфераз до острого гепатита. При лечении мацитентаном могут развиваться назофарингит и бронхит.

Антагонисты рецепторов эндотелина противопоказаны при артериальной гипотензии (АД у взрослых <85 мм рт.ст.), печеночной и почечной недостаточности. Их не назначают беременным из-за опасности краниофациальной мальформации у плода. На время лечения прекращают грудное вскармливание. Бозентан не применяют при тяжелых заболеваниях печени, амбризен-тан - при идиопатической легочной гипертензии.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПОВЫШАЮЩИЕ АКТИВНОСТЬ ОКСИДА АЗОТА

Оксид азота активирует в гладких мышцах сосудов гуанилатциклазу и увеличивает продукцию цГМФ. Этот вторичный мессенджер повышает депонирование ионов кальция в саркоплазматическом ретикулуме гладких мышц. Оксид азота расширяет сосуды, тормозит пролиферацию гладких мышц сосудов и формирование атеросклеротических бляшек, агрегацию тромбоцитов, оказывает противовоспалительное действие, препятствует развитию фиброза легких и недостаточности правого желудочка сердца.

Риоцигуат увеличивает в сосудах легких чувствительность растворимой формы гуанилатциклазы к действию NO. Повышает образование цГМФ независимо от продукции NO в легких. Риоцигуат расширяет легочные артерии, препятствует пролиферации их эндотелия и гладких мышц, воспалению и фиброзу легких, уменьшает постнагрузку на правый желудочек сердца.

Биодоступность риоцигуата составляет 94%, связь с альбуминами и кислым α_1 -гликопротеином плазмы - 95%. В легких и печени риоцигуат подвергается N-деметилованию изоферментом 1A1 цитохрома P450, неактивные де-метилированные метаболиты глюкуронируются и выводятся с мочой и желчью. Период полуэлиминации - 7 ч.

Риоцигуат принимают внутрь при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, идиопатической и вторичной легочной артериальной гипертензии. Его побочные эффекты - головокружение, головная боль, тахикардия, артериальная гипотензия, анемия, гастроэнтерит. Противопоказан при тяжелой почечной и печеночной недостаточности, артериальной гипотензии (систолическом АД <95 мм рт.ст.), беременности. На время лечения риоцигуатом прекращают грудное вскармливание. Недопустим совместный прием с нитратами и ингибиторами фосфодиэстеразы, препятствующими гидролизу цГМФ, - сил-денафилом, варденафилом, тадалафилом, дипиридамолом, теофиллином.

АНАЛОГИ ПРОСТАЦИКЛИНА

Синтетический аналог простагландин I_2 **илопрост** активирует IP-рецепторы в легочных артериях и повышает продукцию сосудорасширяющего фактора и антиагреганта цАМФ. Расширяет легочные и периферические артерии, уменьшает проницаемость капилляров, тормозит адгезию и агрегацию тромбоцитов, усиливает фибринолиз. Оказывает противовоспалительное действие: уменьшает адгезию и миграцию лейкоцитов, продукцию ФНО α .

Илопрост применяют в растворе для ингаляций при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, идиопатической и вторичной легочной артериальной гипертензии. Для ингаляционного введения используют небу-лайзер. Илопрост также вводят внутривенно при облитерирующих заболеваниях сосудов. Побочное действие: кашель, боль в челюстях, бронхоспазм, артериальная гипотензия и кровотечение. Противопоказан при высоком риске кровотечения, острой и хронической сердечной недостаточности, ИБС, аритмии, беременности и грудном вскармливании.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

При эректильной дисфункции объем и твердость полового члена недостаточны для полового акта. Эрекция нарушается при недостатке тестостерона, психологических проблемах, депрессии, сахарном диабете, ожирении, атеросклерозе, артериальной гипертензии, урологических заболеваниях,

злоупотреблении алкоголем, курении, низкой физической активности, приеме психотропных, антигипертензивных, мочегонных, антигистаминных средств. В пожилом возрасте риск эректильной дисфункции повышается из-за андрогенного дефицита. Психогенные расстройства становятся причиной эректильной дисфункции у 20%, органические нарушения - у 80% мужчин. Эректильная дисфункция серьезно ухудшает качество жизни обоих половых партнеров.

Для лечения эректильной дисфункции применяют ингибиторы изофермента V фосфодиэстеразы. Они в условиях сексуальной стимуляции увеличивают приток крови к половому члену и восстанавливают эрекцию.

Половой член иннервируется нитергическими волокнами. При половом возбуждении в пещеристом теле полового члена из нервных окончаний выделяется NO, активирующий цитозольную гуанилатциклазу гладких мышц артериол и образование цГМФ. Этот циклический нуклеотид повышает активность кальцийзависимой АТФазы и вызывает депонирование ионов кальция в саркоплазматическом ретикулуме. Под влиянием цГМФ также увеличивается проницаемость калиевых каналов с развитием гиперполяризации и торможением входа ионов кальция по потенциалзависимым каналам L-типа. В результате этих эффектов артерии полового члена расширяются.

Изофермент V фосфодиэстеразы инактивирует цГМФ и ослабляет его сосудорасширяющее действие. В пещеристом теле активность изофермента V фосфодиэстеразы намного выше, чем активность других изоферментов. Ингибиторы изофермента V фосфодиэстеразы препятствуют инаktivации цГМФ и пролонгируют его действие. Они расширяют сосуды пещеристого тела, увеличивают их наполнение кровью, объем и твердость полового члена. Повышают сексуальную уверенность, улучшают эякуляцию и оргазмическую функцию, ослабляют симптомы депрессии, вызванной нарушением эрекции. При эректильной дисфункции применяют **силденафил, варденафил, тадалафил**.

Биодоступность силденафила и варденафила - 25-60%, при приеме внутрь с жирной пищей она уменьшается на 20-40%. Биодоступность тадалафила - 90% и не зависит от приема пищи. Связь этих средств с белками плазмы - 94-96%. Силденафил и варденафил окисляются в печени изоферментами 2C9 и 3A4 цитохрома P450 с образованием деметилированного метаболита. Его активность составляет половину от активности силденафила, 7% активности варденафила. Тадалафил превращается изоферментом 3A4 в неактивный метаболит. Продукты биотрансформации выводятся с желчью и мочой. Период полуэлиминации силденафила и варденафила - 3-5 ч, тадалафила - около 18 ч.

Силденафил и варденафил принимают внутрь за 1 ч до планируемого полового акта, их действие наступает через 25-40 мин и продолжается 4-5 ч. Тадалафил принимают 1 раз в сутки независимо от срока до полового акта, так как его эффект сохраняется на протяжении 36 ч. Побочное действие ингибиторов фосфодиэстеразы: головная боль, нарушение зрения, боль в спине, гиперемия лица и шеи, заложенность носа, диспепсические расстройства. Тадалафил реже вызывает зрительные нарушения, но в большой дозе ингибирует изофермент XI фосфодиэстеразы, что нарушает сперматогенез.

Ингибиторы фосфодиэстеразы противопоказаны при тяжелой почечной и печеночной недостаточности, нестабильной стенокардии, перенесенных в течение последних 6 мес инфаркте миокарда и мозговом инсульте, ХСН III-IV функциональных классов, аритмии, неконтролируемой артериальной гипертензии и гипотензии, нарушениях зрения.

Недопустимо совместное применение ингибиторов фосфодиэстеразы с нитратами из-за высокого риска развития артериальной гипотензии вплоть до сосудистого коллапса. После приема силденафила или варденафила нитраты, молсидомин и никорандил, не следует принимать в течение 24 ч, после приема тадалафила - в течение 48 ч. Ингибиторы фосфодиэстеразы усиливают гипотензивное действие β-адреноблокаторов, мочегонных средств, иАПФ, гипо-гликемическое влияние сахароснижающих средств. Комбинация ингибиторов фосфодиэстеразы с α-адреноблокаторами может сопровождаться выраженной ортостатической гипотензией.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВУЮ СИСТЕМУ

РАС играет важную роль в регуляции АД, сердечной деятельности, водно-электролитного баланса. Ее активность возрастает при артериальной гипертензии, ХСН и диабетической нефропатии. Высокую активность проренина и ренина, повышенное содержание ангиотензина II в крови считают предикторами неблагоприятного прогноза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В частности, у больных артериальной гипертензией с высокой активностью ренина по сравнению с низкой активностью риск развития инфаркта миокарда выше в 4 раза.

Для фармакологической блокады РАС используют иАПФ, непептидные антагонисты AT_1 -рецепторов и ингибиторы неприлизина.

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Ингибиторы АПФ уменьшают образование ключевого фактора РАС - ангиотензина II, блокируют прессорные и активируют депрессорные механизмы регуляции АД.

Первая реакция в каскаде образования ангиотензина II - превращение ангиотензиногена в ангиотензин I при участии протеолитического фермента ренина (рис. 44.1).

Ренин открыли шведские ученые. В 1897 г. уроженец шведской части Финляндии профессор физиологии Каролинского института в Стокгольме Роберт Тигер-штедт готовился к выступлению на XII съезде врачей в Москве. По его заданию студент-медик Пер Густав Бергман изучал эффекты экстракта почек кролика. При введении экстракта у кроликов-реципиентов через 15 мин значительно повышалось АД. Гипертензивное действие было особенно выражено после нефрэктомии. Эксперименты Тигерштедта отличались совершенной техникой исполнения, их проводили в асептических условиях. У других исследователей подобные эксперименты не получались, так как экстракт почек подвергался бактериальному загрязнению и гипертензивный фактор разрушался. Спустя 30 лет канадский ученый Гарри Голд-блатт установил, что действующим веществом экстракта почек является протеолитический фермент ренин. В 1935 г. Эдуардо Мендес в Аргентине и Ирвинг Пейдж в США открыли, что после пережатия почечной артерии в крови кроликов появляется низкомолекулярный прессорный агент. Мендес назвал это вещество ангиотонином, Пейдж предложил название «гипертензин». В 1958 г. ученые сравнили результаты своих исследований и поняли, что речь идет об одном и том же соединении. Для его обозначения они придумали химерное название «ангиотензин».

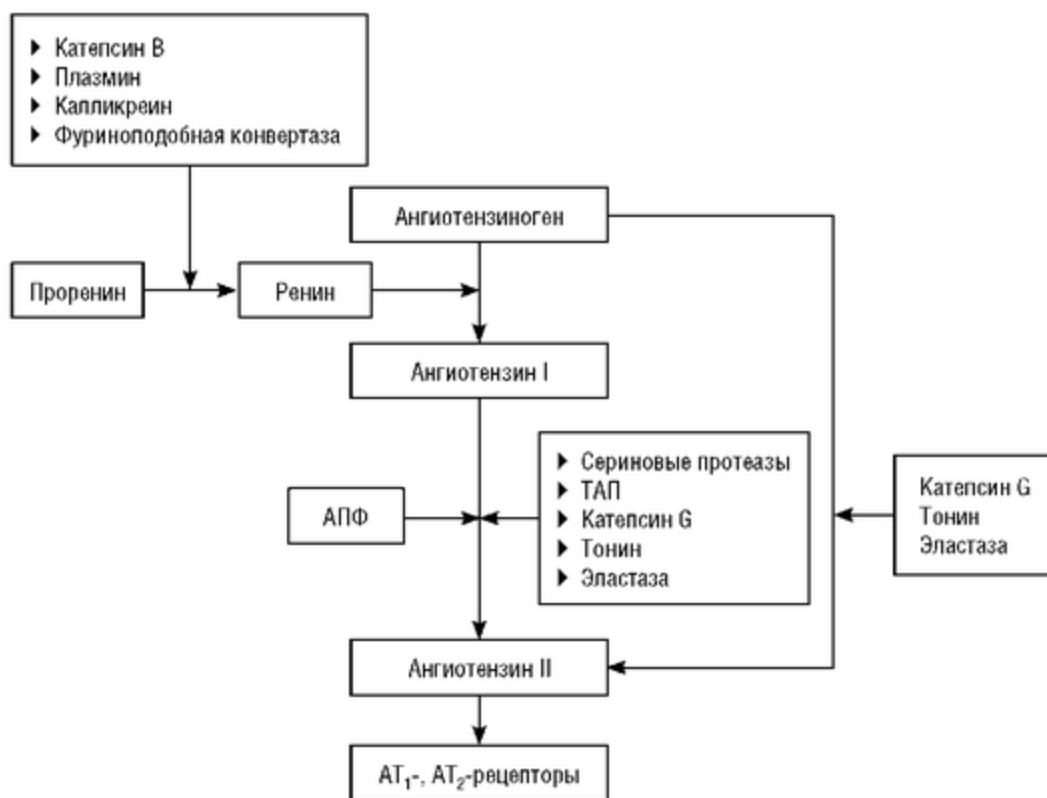


Рис. 44.1. Ренин-ангиотензиновая система: ТАП - тканевый активатор пламиногена; АПФ - ангиотензинпревращающий фермент

Ренин (от лат. *ren* - почка) представляет собой одноцепочечную аспартило-вую протеазу с высокой субстратной специфичностью для ангиотензиногена. Ренин синтезируется в виде проренина в ЭПР юкстагломерулярных эпителио-идных клеток почек (ренинпродуцирующий сегмент приносящей артериолы). Для превращения проренина в ренин необходимо отщепление блокирующего пептида при участии катепсина В, плазмина, калликреина или фуриноподобной конвертазы.

Ренин выделяется в кровь в ответ на снижение АД и недостаточное раздражение барорецепторов в приносящих артериолах, активацию β -адрено-рецепторов, уменьшение содержания ионов натрия и хлора в клубочковом фильтрате. Секрецию ренина тормозят ангиотензин II, альдостерон, натрий-уретические пептиды, эндотелин-1, тромбоксан A_2 , аденозин. Колебания АД в течение суток (ночное снижение и повышение в утренние часы) совпадают с динамикой активности ренина в плазме. В вертикальном положении активность ренина возрастает в 2-4 раза.

Проренин может оказывать самостоятельное действие, без отщепления полипептидного фрагмента и превращения в ренин. Прорениновые рецепторы находятся в кардиомиоцитах, гладких мышцах сосудов, почечных клубочках, нефроцитах. Проренин повышает образование ангиотензина I, активирует

трансформирующий фактор роста β (ТФР β) (стимулятор фиброза) и ингибитор тканевого активатора пламиногена-1 (фактор эндотелийзависимого звена гемостаза). Эти метаболические эффекты сопровождаются патологическим ремоделированием миокарда, сосудов и почек.

Ангиотензиноген - гликопротеин (α_2 -глобулин) с молекулярной массой 60 кДа, состоит из 14 аминокислотных остатков. Синтезируется преимущественно в печени. Под влиянием ренина от ангиотензиногена отщепляются четыре аминокислоты и образуется декапептид ангиотензин I.

АПФ содержит в активном центре цинк, является трансмембранной эндо-пептидазой эндотелия сосудов и секретируется в растворимой форме в плазму и ткани. АПФ катализирует ряд биохимических реакций:

- образование октапептида ангиотензина II из декапептида ангиотензина I (отщепляет от последнего карбоксильный дипептид);
- инактивацию брадикинина (АПФ, участвующий в этой реакции, получил название «кининаза II»);
- инактивацию энкефалинов, β -эндорфина, субстанции P, АКТГ, β -цепи инсулина.

В организме функционируют плазменная (циркулирующая, эндокринная) и тканевая (локальная, паракринная) РАС. Только 10% ангиотензина II образуется в плазме, 90% имеет тканевое происхождение или поступает в ткани из крови. Плазменная РАС способна к моментальной активации и оказывает кратковременное воздействие. Она играет роль скорой помощи при кровотечении, падении АД и инфаркте миокарда. Тканевая РАС находится в сердце, почках, надпочечниках, поджелудочной железе. Из этих органов выделены проренин, ренин, АПФ, ангиотензиноген, ангиотензины I и II. Активность тканевой РАС нарастает постепенно, что приводит к длительным и часто необратимым изменениям функций и структуры органов.

Ангиотензин II активирует метаботропные AT_1 - и AT_2 -рецепторы. Они состоят из семи трансмембранных доменов и ассоциированы с G-белками.

AT_1 -рецепторы локализованы в сердце, артериях, почках, надпочечниках, гипофизе, нервной системе (табл. 44.1). Активируют при участии Gq-белка мембранную фосфолипазу C и повышают образование вторичных мессенджеров - ИФ₃ и ДАГ. ИФ₃ высвобождает ионы кальция из ЭПР, ДАГ активирует протеинкиназу C. В сердце AT_1 -рецепторы при участии протеин-киназы C передают сигнал на митоген-активированные протеинкиназы. Они активируют в ядре кардиомиоцитов протоонкогены, усиливают синтез структурных белков и ферментов, вызывают гипертрофию миокарда и апоптоз кардиомиоцитов.

При активации AT_1 -рецепторов повышаются секреция вазопрессина (АДГ), альдостерона, гидрокортизона, адреналина, эндотелина-1, выделение норадреналина из симпатических нервных окончаний, тормозится секреция проренина, ренина и инсулина.

AT_2 -рецепторы повышают продукцию NO, выход из клеток ионов калия, уменьшают кальциевую проводимость мембран. При их активации расширяются сосуды, улучшаются почечный кровоток и фильтрация, увеличивается экскреция ионов натрия, тормозится пролиферация гладких мышц сосудов

Таблица 44.1. Эффекты ангиотензина II при активации $A^{\wedge}$ -рецепторов

Орган	Эффекты ангиотензина II
Сердце	
Миокард	Усиление сокращений, гипертрофия, фиброз, апоптоз кардиомиоцитов
Коронарные артерии	Сужение
Периферические артерии	Сужение с ростом артериального давления; повышение чувствительности барорецепторов; торможение с эндотелина-1; апоптоз эндотелия; гиперплазия и гипертрофия гладких мышц; пролиферация фибробластов
Почки	
Почечная артерия	Сужение с ухудшением почечного кровотока и фильтрации
Клубочки	Сужение приносящей и в большей степени выносящей артериолы, клубочковая гипертензия, повышение белков, пролиферация мезангиальных клеток

Дистальные извитые каналы	Реабсорбция Na ⁺
Юкстагломерулярные клетки	Торможение секреции ренина
Надпочечники	
Корковый слой	Секреция альдостерона с повышением реабсорбции Na ⁺ и секреции K ⁺ в дистальных извитых канальцах почек. Секреция гидрокортизона
Мозговой слой	Секреция адреналина и норадреналина
Гипоталамус	Активация центра жажды
Гипофиз	Секреция вазопрессина (антидиуретического гормона) с повышением реабсорбции воды в собирательных канальцах
Продолговатый мозг	Активация сосудодвигательного центра
Периферические симпатические окончания	Секреция норадреналина
Поджелудочная железа	Торможение секреции инсулина β -клетками, ускорение их апоптоза, фиброз островков

и мезангиальных клеток почечных клубочков, уменьшаются гипертрофия кардиомиоцитов, образование межклеточного матрикса и активность коллагеназы в миокарде. AT₂-рецепторы участвуют в апоптозе клеток. Их активность возрастает в поврежденных тканях, например, в зонах ишемии миокарда.

У взрослых соотношение AT₁- и AT₂-рецепторов составляет 1:2. В клетках плода AT₂-рецепторов значительно больше. Возможно, AT₂-рецепторы необходимы для роста и дифференцировки клеток в периоде эмбрионального развития.

При блокаде AT₁-рецепторов активируются AT₂-рецепторы, что может быть полезным при лечении артериальной гипертензии. Нежелательные эффекты активации плазменной PАС:

- сужение артерий и вен с повышением АД, пред- и постнагрузки на сердце;
- учащение сердечных сокращений, аритмия;
- ухудшение коронарного кровотока;
- задержка в организме ионов натрия и воды, гипокалиемия. Гиперактивность тканевой PАС сопровождается нарушением функций

и структуры сердечно-сосудистой системы, почек, поджелудочной железы и других органов. Возникают следующие эффекты:

- гипертрофия мышечных волокон сердца в результате активации прото-онкогенов, воздействия катехоламинов, ионов кальция и эндотелина-1;
- пролиферация фибробластов и синтез коллагена в миокарде вследствие повышенной секреции альдостерона, продукции TФР α и фактора роста фибробластов;
- гиперплазия и гипертрофия гладких мышц сосудов (прекапиллярных сфинктеров);
- клубочковая гипертензия и гиперфльтрация с последующей гибелью клубочков и пролиферацией мезангиальных клеток;

- ▶ прогрессирование атеросклероза;
- ▶ апоптоз β -клеток и фиброз островков поджелудочной железы, уменьшение секреции инсулина и чувствительности его рецепторов.

Цилазаприл	90-95	30-60	Цилазаприлат	4-12	Меньше других ингибиторов вызывает задержку ионов
Эналаприл	60	50	Эналаприлат	4-11	Уменьшает в плазме содержание, повышает содержание л
<i>Средства, имеющие почечный и желчный клиренс</i>					
Рамиприл	50-60	75	Рамиприлат	23-48	Повышает синтез тканевых (ингибитор активации тромболизису)

Окончание табл. 44.2

Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента	Биодоступность, %	Связь с белками плазмы, %	Активный метаболит	Период полужизни, ч	Особенности действия
Спироприл	90-95	50-60	Спироприлат	1,6	Быстро преобразуется в диациднокислоту
Трандолаприл	10	80	Трандолаприлат	16-24	Оказывает самое длительное гипотензивное действие, эффект сохраняется 1-2 нед после приема
<i>Средства, содержащие карбоксильную и сульфгидрильную группы</i>					
Зофеноприл	78	75-85	Зофеноприлат	5,5	Содержит две сульфгидрильные группы, ингибирует ангиотензинпревращающий фермент, способствует выделению оксида азота из эндотелия, выраженное противотромботическое и антиатеросклеротическое действие
<i>Средства, содержащие фосфинильную группу</i>					
Фозиноприл	36	95	Фозиноприлат	12-15	Выводится в равной степени с желчью и почками, коррекция дозы не требуется

Таким образом, сосудорасширяющее действие ИАПФ обусловлено уменьшением в организме количества ангиотензина II, вазопрессина, норадреналина, адреналина, альдостерона, накоплением брадикинина, простагландина E₂, простаглицина и NO.

Ингибиторы АПФ улучшают функции сердечно-сосудистой системы и оказывают метаболический, органопротективный, антипролиферативный, противовоспалительный, противосвертывающий эффекты.

- Расширяют артерии и вены, уменьшают АД.
- Расширяют коронарные сосуды и сосуды головного мозга.
- Вызывают регресс гиперплазии и гипертрофии гладких мышц артерий, повышают эластичность крупных артерий (ангиопротективное действие).
- Снижают преднагрузку (расширяют вены, уменьшают ОЦК) и постнагрузку (расширяют артерии) на левый желудочек.
- Нормализуют ЧСС при тахикардии и оказывают антиаритмическое влияние: тормозят выделение катехоламинов, вход ионов кальция в кардио-миоциты, устраняют гипокалиемию.

- Вызывают регресс гипертрофии, фиброза и ремоделирования миокарда: тормозят секрецию норадреналина, адреналина, альдостерона, эндотелина-1, высвобождение ионов кальция, ослабляют пролиферативные эффекты протоонкогенов и инсулина (кардиопротективное действие).
- Оказывают мочегонное действие и ликвидируют гипокалиемию: улучшают почечный кровоток, изменяют гормональный баланс.
- Уменьшают клубочковую гипертензию, гиперфильтрацию, протеинурию, пролиферацию мезангиальных клеток и образование мезангиального матрикса в клубочках (нефропротективное действие).
- Тормозят агрегацию тромбоцитов: блокируют АТ₁-рецепторы тромбоцитов, повышают выделение простациклина.
- Активируют фибринолиз: подавляют продукцию ингибитора тканевого активатора плазминогена-1.
- Оказывают эндотелийпротективное действие: повышают выделение из эндотелия простациклина и NO, тормозят превращение NO в перокси-нитрильный радикал, препятствуют апоптозу эндотелиальных клеток.
- Обладают противоатеросклеротическими свойствами.
- Улучшают гликемический контроль: при сахарном диабете 2-го типа повышают секрецию инсулина, препятствуют апоптозу β-клеток и фиброзу островков поджелудочной железы, восстанавливают чувствительность тканей к инсулину, вызывают накопление брадикинина, обладающего инсулиноподобным действием.

По степени сродства к тканевым изоферментам иАПФ располагаются в следующем порядке: зофеноприл > хинаприл > рамиприл > периндоприл > лизиноприл > эналаприл > фозиноприл > каптоприл. Липофильная молекула зо-феноприла быстро поступает из крови в ткани и селективно ингибирует АПФ сердца и артерий. Зофеноприл уменьшает активность АПФ сердца в 6-10 раз сильнее каптоприла и вдвое эффективнее эналаприла.

Ингибиторы АПФ с сульфгидрильной группой - каптоприл и особенно зофеноприл - обладают выраженным противоатеросклеротическим,

антиоксидантным, кардиопротективным и эндотелийпротективным эффектами. Эти средства способствуют открытию в кардиомиоцитах АТФ-зависимых калиевых каналов, что устраняет перегрузку клеток ионами кальция; вызывают накопление в миокарде сосудорасширяющих простагландинов, активируют NO-синтазу. Зофеноприл уменьшает окисление ЛПНП и препятствует развитию атеросклероза.

Ингибиторы АПФ отличаются по параметрам фармакокинетики. Липофильный каптоприл и гидрофильный лизиноприл (лизиновый аналог эналаприло-вой кислоты) действуют исходной молекулой. Период полуэлиминации каптоприла составляет около 3 ч, но при длительном применении его концентрация в плазме и продолжительность действия увеличиваются. Это обусловлено связью сульфгидрильной группы каптоприла с эндогенными тиолами - цистеином и глутатионом. По мере элиминации каптоприл выделяется из депо. Лизиноприл не подвергается биотрансформации и не депонируется в жировой ткани. Метаболиты каптоприла и неизмененный лизиноприл выводятся с мочой.

Липофильные карбоксиалкилпептиды и фозиноприл являются пролекарствами, гидролизуются в слизистой оболочке кишечника и печени в активные диацидные производные (эналаприлат и др.). Зофеноприлат образуется также в сердце и сосудах. При циррозе печени или приеме ингибиторов метаболизма терапевтическая эффективность пролекарств снижается. Метаболиты элиминируются только с мочой или имеют почечный и желчный клиренс.

Ингибиторы АПФ по продолжительности действия можно разделить на три группы:

- короткого действия - каптоприл (назначают 3 раза в сутки);
- со средней продолжительностью действия - эналаприл, зофеноприл (назначают 2 раза в сутки);

► длительного действия - лизиноприл, периндоприл, рамиприл, спира-прил, трандолаприл, хинаприл, фозиноприл (назначают 1 раз в сутки).

Ингибиторы АПФ применяют при левожелудочковой ХСН и мягкой и умеренной эссенциальной и реноваскулярной артериальной гипертензии (у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии). Гипотензивный эффект выражен у больных разных возрастных групп, включая людей старше 75 лет.

Соотношение конечного и пикового АД составляет для трандолаприла 80-100%, за ним следуют зофеноприл (73%), фозиноприл (64%), лизиноприл (50-70%), рамиприл (50-63%), эналаприл (40-64%). Остаточный эффект каптоприла составляет 25%. Таким образом, большинство иАПФ уменьшают АД в течение суток равномерно, препятствуют опасному подъему АД в утренние часы.

При гипертоническом кризе назначают каптоприл под язык или вливают в вену в виде болюса эналаприлат. Эти иАПФ особенно эффективны для купирования криза у больных острой левожелудочковой сердечной недостаточностью и отеком легких.

Ингибиторы АПФ оценивают как основные средства лечения ХСН I-IV функциональных классов, вызванной систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса более 40%). При систолическом АД 90-100 мм рт.ст. лечение начинают с назначения иАПФ в малых дозах, затем дозы удваивают 1 раз в течение 1-2 нед под контролем АД до достижения целевой дозы.

Ингибиторы АПФ применяют для лечения артериальной гипертензии и ХСН у женщин в перименопаузе. Они не только препятствуют вызванной дефицитом эстрогенов сердечно-сосудистой патологии, но и ослабляют клинические симптомы климакса, подавляют зависимую от ангиотензина II стимуляцию остеокластов и уменьшают риск остеопороза.

Ингибиторы АПФ при инфаркте миокарда сокращают размер зоны некроза, расширяют коронарные сосуды, уменьшают потребность сердца в кислороде, усиливают сердечные сокращения, оказывают антиаритмическое и эндотелийпротективное действие, препятствуют образованию тромбов и развитию ХСН. Препараты назначают в малых дозах через 24-48 ч после коронарной катастрофы. Их не рекомендуют применять в первые сутки после инфаркта, когда из-за нестабильности гемодинамики снижается АД, ухудшаются коронарный кровоток и снабжение миокарда кислородом. Исключение составляет кардиоселективный иАПФ зофеноприл, слабее снижающий АД. Его можно назначать уже в первые часы после инфаркта.

Ингибиторы АПФ улучшают функции почек при хроническом гломерулонефрите и диабетической нефропатии. Они расширяют выносящую артериолу, уменьшают внутриклубочковую гипертензию, гиперфильтрацию, протеинурию и риск развития нефросклероза. Кроме того, при сахарном диабете иАПФ защищают от гибели островки поджелудочной железы, уменьшают гликозилирование гемоглобина и инсулинорезистентность.

Лечебное действие иАПФ при длительной терапии может ослабляться (феномен ускользания). Это обусловлено активацией проренина и ренина, преобразованием ангиотензина I в ангиотензин II без участия АПФ, ростом секреции альдостерона. После прекращения лечения синдром отдачи не развивается, так как рост содержания ангиотензина II в плазме компенсируется подавлением синтеза ангиотензиногена.

Ингибиторы АПФ отличаются низкой токсичностью. Изредка они вызывают артериальную гипотензию первой дозы с симптомами недостаточного кровоснабжения сердца, почек и головного мозга. Артериальная гипотензия особенно выражена при высокой активности ренина в плазме.

У больных тяжелой ХСН с гиповолемией и гипонатриемией и при хронической почечной недостаточности иАПФ могут нарушать фильтрацию, вызывать протеинурию, сброс крови через атрофированные клубочки, повышать уровень креатинина и ионов калия в крови. Риск нефротоксичности выше у пожилых, при одновременном применении с НПВС, сильнодействующими мочегонными средствами и гидрохлоротиазидом. Возможно развитие острой почечной недостаточности. Гиперкалиемию усиливают калийсберегающие мочегонные средства.

У 5-20% пациентов лечение иАПФ сопровождается персистирующим сухим кашлем вследствие накопления брадикинина, субстанции Р, нейропептида Y и нейрокинина А в слизистой оболочке бронхов. Эти вещества повышают выделение гистамина и простагландина E₂. Раздражаются окончания волокон С чувствительных нервов, образующих афферентное звено кашлевого рефлекса. Сухой кашель, как правило, не требует отмены препаратов. Его трудно отличить от кашля, вызванного застоем крови в легких.

При длительном назначении иАПФ известны редкие случаи анемии, нейтропении, агранулоцитоза, патологии печени, расстройства вкуса, синдрома «обожженного языка». Нарушения кроветворения обусловлены устранением стимулирующего влияния ангиотензина II на эритропоэз и накоплением N-ацетил-серил-аспартил-лизил-пролина. Этот пептид инактивируется при участии АПФ, при приеме иАПФ длительно циркулирует в крови и тормозит созревание клеток гемопоэза.

Аллергические реакции на иАПФ проявляются зудящей макулопапулезной сыпью и ангионевротическим отеком.

Ингибиторы АПФ оказывают фетотоксическое и тератогенное действие. Они могут вызывать олигогидроамниоз¹, у плода повышают риск гипоплазии легких и почек, контрактуры конечностей, недоразвития затылочной кости и экзэнцефалии². В раннем постнатальном периоде могут развиваться длительная анурия и анемия.

Ингибиторы АПФ противопоказаны при артериальной гипотензии (систолическое АД менее 90-100 мм рт.ст.), тяжелом аортальном стенозе, двустороннем стенозе почечных артерий или стенозе артерии единственной почки, первичном гиперальдостеронизме, ангионевротическом отеке в анамнезе, беременности. При аортальном стенозе иАПФ могут ухудшать коронарный кровоток, при стенозе почечной артерии создают опасность парадоксальной артериальной гипертензии и острой почечной недостаточности. Пациентам с хронической почечной недостаточностью дозу иАПФ уменьшают на 25-50%. На время лечения прекращают грудное вскармливание.

БЛОКАТОРЫ AT₁-РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

В крови основное количество ангиотензина II образуется под влиянием АПФ. В тканях АПФ катализирует образование только 15-25% молекул ангиотензина II. В продукции его основного количества участвуют сериновые протеазы, тканевый активатор плазминогена, химостатинчувствительный ангиотензинообразующий фермент, катепсин G, тонин и эластаза. В сердце функции сериновой протеазы выполняет химаза, в головном мозге функционируют катепсин G и тонин. Катепсин G, тонин и эластаза могут образовывать ангиотензин II из ангиотензиногена, минуя стадию ангиотензина I.

Ингибиторы АПФ не влияют на альтернативные, дублирующие пути продукции ангиотензина II в тканях и недостаточно эффективны у части больных артериальной гипертензией и ХСН. Более того, при применении иАПФ возможна активация альтернативных путей. Действие ангиотензина II независимо от того, каким путем он образовался, ослабляют блокаторы AT₁-рецепторов. Они необратимо блокируют AT₁-рецепторы сердечно-сосудистой системы, почек и в меньшей степени - надпочечников.

¹ Олигогидроамниоз - состояние, когда амнион содержит необычно мало околоплодной жидкости.

² Экзэнцефалия - полное или частичное отсутствие костей крыши черепа при правильно сформированном головном мозге.

При блокаде AT₁-рецепторов активируются AT₂-рецепторы. Это сопровождается благоприятными эффектами: у больных расширяются сосуды, улучшается мозговой и почечный кровоток, повышается натрийурез, менее выражена пролиферация клеток. Блокаторы AT₁-рецепторов не активируют кининовую систему, уменьшают активность TR-рецепторов тромбоксана A₂, что сопровождается торможением агрегации тромбоцитов и расширением сосудов.

Под влиянием блокаторов AT₁-рецепторов содержание альдостерона в крови уменьшается слабее, чем при действии иАПФ; по принципу отрицательной обратной связи незначительно увеличивается количество ангиотензинов I и II. Блокаторы AT₁-рецепторов не изменяют активность проренина и ренина, количество брадикинина, простагландина E₂, простациклина, NO и ионов калия (табл. 44.3).

Тормозят продукцию ФНО α , интерлейкина-6, моноцитарного хемотаксического белка-1, ТФР β , молекул клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1. Средства, проникающие через ГЭБ, уменьшают тонус сосудодвигательного центра.

Таблица 44.3. Сравнительная характеристика ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов АТ $_1$ -рецепторов

Фармакологические эффекты	Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	Блокаторы АТ $_1$ -рецепторов
Активность АТ $_1$ -рецепторов	↓	↓↓
Активность АТ $_2$ -рецепторов	↓	↑
Активность ангиотензинпревращающего фермента	↓	—
Активность проренина и ренина	↑	—
Содержание в крови:		
▶ ангиотензина I	↑	↑
▶ ангиотензина II	↓	↑
▶ альдостерона	↓	↓
▶ норадреналина	↓	↓
▶ адреналина	↓	↓
▶ брадикинина	↑	—
▶ простагландина Е $_2$ и простаглицлина	↑	—
▶ ионов калия	↑	—
Артериальное давление	↓	↓
Гипертрофия левого желудочка	↓	↓
Нефропротективное действие	+	+
Ангиопротективное действие	+	+
Частота побочных эффектов, %	4–26	2–4
в том числе:		
▶ кожные реакции	4–5	2–3
▶ сухой кашель	9–26	3
▶ слабость	7	4
▶ головокружение	6	4

Примечание: «+» — наличие эффекта; «—» — отсутствие эффекта; ↑ — повышение; ↓ — снижение.

Блокаторы АТ $_1$ -рецепторов уменьшают систолическое и диастолическое АД на протяжении 24 ч. На следующие сутки после приема препаратов снижение АД составляет 60–75% максимального эффекта. Стойкий гипотензивный эффект развивается через 2–4 нед курсовой терапии. Блокаторы не изменяют нормальное АД (отсутствует гипотензивное влияние брадикинина), уменьшают ЧСС и давление в легочной артерии, вызывают регресс гипертрофии и фиброза левого желудочка, тормозят гиперплазию и гипертрофию гладких мышц сосудов, улучшают мозговой и почечный кровоток, оказывают антиаритмическое, натрийуретическое и нефропротективное действие.

Блокаторы АТ $_1$ -рецепторов уменьшают содержание мочевой кислоты в плазме, так как тормозят в нефроцитах транспортные системы, участвующие в реабсорбции уратов. Выраженное гипоурикемическое действие оказывает лозартан, менее эффективны валсартан, ирбесартан и кандесартан. Блокаторы предупреждают развитие гиперурикемии, возникающей при приеме мочегонных средств.

Важным для клинической практики является сахароснижающий эффект блокаторов АТ $_1$ -рецепторов. Они:

- ▶ увеличивают утилизацию глюкозы скелетными мышцами, прямо активируют транспортер глюкозы GLUT4 и гексокиназу;

► повышают чувствительность печени, мышечной и жировой ткани к действию инсулина, уменьшают гиперинсулинемию как частичные агонисты ядерных рецепторов PPAR γ (англ. peroxisome proliferator-activated receptors - рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом);

► способствуют дифференцировке преадипоцитов в адипоциты, уменьшают в плазме содержание свободных жирных кислот, триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП, повышают количество ЛПВП.

Блокаторы AT₁-рецепторов не вызывают эректильной дисфункции и даже повышают сексуальную активность, что выгодно отличает их от других анти-гипертензивных средств.

Сведения о блокаторах AT₁-рецепторов представлены в табл. 44.4.

Блокаторы AT₁-рецепторов значительно связываются с альбуминами, α_1 -гликопротеином, γ -глобулином и липопротеинами плазмы. Лозартан окисляется изоферментами 2C9 и 3A4, ирбесартан, кандесартан и азилсартан - изо-ферментом 2C9 цитохрома P450. Телмисартан конъюгирует с глюкуроновой кислотой. Олмесартан, валсартан и эпросартан элиминируются в неизменном виде. Блокаторы AT₁-рецепторов выводятся преимущественно с желчью, имеют длительный период полуэлиминации (9-24 ч). У больных тяжелой печеночной недостаточностью и обструкцией желчевыводящих путей биодоступность многих блокаторов возрастает, а желчный клиренс снижается.

Первый и наиболее известный непептидный блокатор AT₁-рецепторов - производное имидазола **лозартан**. Его биодоступность при приеме внутрь составляет всего 33%. В слизистой оболочке кишечника и печени лозартан при участии изоферментов 2C9 и 3A4 преобразуется в активный карбоксилированный метаболит EXP-3174. Действие метаболита на AT₁-рецепторы в 30 000 раз превышает влияние на AT₂-рецепторы. Лозартан больше других средств этой группы блокирует на тромбоцитах гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa и TP-рецепторы тромбоксана A₂, увеличивает почечную экскрецию мочевой кислоты.

Таблица 44.4. Блокаторы AT₁-рецепторов

Блокатор рецепторов	Биодоступность, %	Связь с белками плазмы, %	Активный метаболит	Период полуэлиминации, ч	Печеночная элиминация, %	Почечная экскреция, %	Особенности действия
<i>Бифениловые производные тетразола</i>							
Лозартан	33	99	EXP-3174	1,3-2,5 (6-9)*	65	35	Активный метаболит блокирует рецепторы в 30 000 раз сильнее, чем другие препараты. Блокирует гликопротеиновые рецепторы тромбоксана A ₂ , увеличивает образование оксида азота (NO) в эндотелии, активирует PPAR γ , увеличивает чувствительность к инсулину.
Ирбесартан	60-85	96		11-15	80	20	Антагонист с ингибирующим фармакокинетическим эффектом при почечной недостаточности.
Кандесартан	34-56	> 99		3,5-4	67	33	Необратимо блокирует рецепторы лозартана, оказывает антиагрегационное действие.
Олмесартана медоксомил	25-26	99	Олмесартан	10-15	60	40	Антагонист с ингибирующим фармакокинетическим эффектом при почечной недостаточности. Связывается с диссоциированными рецепторами в неизменном виде. Взаимодействие с другими препаратами.

Азилсартана медоксомил	60	99	Азилсартан	11	55	42	Антагонист с и прочее других уменьшает АД

Окончание табл. 44.4

Блокатор рецепторов	Биодоступность, %	Связь с белками плазмы, %	Активный метаболит	Период полужизни, ч	Печеночная элиминация, %	Почечная экскреция, %	Особые указания
<i>Небифениловые производные тетразола</i>							
Телмисартан	40-50	>98	-	16-24	99	1	Блокатор селективных рецепторов
<i>Небифениловые нететразолы</i>							
Эпросартан	13	98		5-9	90	10	Конкурентно ингибирует рецепторы мембраны выделяет
<i>Негетероциклические соединения</i>							
Валсартан	23-29	94-97	-	5-15	83	17	Антагонист рецепторов 000:1,

* В скобках указан период полужизни активного метаболита.

Лозартан считают средством первого ряда при артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом и подагрой.

Ирбесартан (производное лозартана) связывается с АТ₁-рецепторами в 2,5 раза прочнее лозартана и обладает аффинитетом к ним в 40 000 раз большим, чем к АТ₂-рецепторам. Окисляется изоферментом 2С9 в неактивный метаболит, связывается с глюкуроновой кислотой, выводится с желчью.

Средство негетероциклической структуры **валсартан** в 24 000 раз сильнее связывается с АТ₁-рецепторами, чем с АТ₂-рецепторами. Выводится в неизмененном виде, что снижает риск нежелательного взаимодействия с другими лекарственными средствами. **Олмесартана медоксомил** и **азилсартана медоксомил** являются пролекарствами и в кишечнике гидролизуются с высвобождением соответственно олмесартана и азилсартана.

Блокаторы АТ₁-рецепторов применяют при:

- ▶ эссенциальной артериальной гипертензии (оказывают в эквивалентных дозах примерно одинаковое гипотензивное действие);
- ▶ реноваскулярной гипертензии и артериальной гипертензии, развившейся как побочный эффект циклоспорина у больных, перенесших трансплантацию почки;
- ▶ ХСН I-IV функциональных классов с систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка, в том числе у постинфарктных больных;
- ▶ диабетической нефропатии;
- ▶ микроальбуминурии и протеинурии у больных хронической болезнью почек недиабетической этиологии.

При ХСН с нормальным или низким АД блокаторы AT_1 -рецепторов реже иАПФ вызывают артериальную гипотензию. У больных артериальной гипертензией уменьшают риск развития сахарного диабета 2-го типа.

Блокаторы AT_1 -рецепторов отличаются хорошей переносимостью. Иногда они вызывают головную боль, головокружение, слабость, анемию. На сухой кашель жалуются только 3% больных. После прекращения лечения не наступает синдрома отдачи, хотя в крови возрастает содержание ангиотензина II. Развитию синдрома отдачи препятствует длительное действие препаратов или их метаболитов.

Подобно иАПФ блокаторы AT_1 -рецепторов оказывают фетотоксическое и тератогенное действие: вызывают олигогидроамниоз, гипоплазию почек, недоразвитие легких и затылочной кости у плода.

Блокаторы AT_1 -рецепторов противопоказаны при низком АД, тяжелой почечной и печеночной недостаточности, гиперкалиемии, обструкции желчевыводящих путей (большинство препаратов выводится с желчью), нефрогенной анемии, беременности, грудном вскармливании. Отсутствуют доказательства безопасности блокаторов AT_1 -рецепторов при двустороннем стенозе почечных артерий или стенозе артерии единственной почки.

ИНГИБИТОРЫ НЕПРИЛИЗИНА

Неприлизин относится к классу нейтральных цинксодержащих метал-лопротеиназ, синтезируется в эндотелии сосудов, катализирует протеолиз

натрийуретических пептидов, ангиотензина I, ангиотензина II и брадикинина. Натрийуретические пептиды активируют мембраносвязанные рецепторы, ассоциированные с гуанилатциклазой, и повышают продукцию цГМФ. Они уменьшают выделение ренина и альдостерона, расширяют сосуды, оказывают мочегонное и противовоспалительное действие, тормозят пролиферацию клеток и формирование фиброза в сердце, сосудах, почках. Регулируют окисление липидов, дифференцировку адипоцитов, активируют адипонектин, повышают секрецию инсулина и толерантность к глюкозе.

Применение селективных ингибиторов неприлизина оказалось малоэффективным, так как они препятствуют инактивации этим ферментом сосудосуживающих веществ - ангиотензинов I и II. Более перспективно применение комбинации ингибитора неприлизина **сакубитрила** и блокатора AT_1 -рецепторов валсартана. Активный метаболит сакубитрила образуется в течение часа, быстро ингибирует неприлизин и повышает в плазме содержание предсердного натрийуретического пептида. Комбинированный препарат сакубитрила и валсартана принимают внутрь при ХСН II-IV функциональных классов с низкой или промежуточной фракцией выброса. Не рекомендуют одновременный прием с иАПФ. Среди побочных эффектов сакубитрила - значительное уменьшение АД, гиперкалиемия, нарушение функций почек.

ВЕНОТОНИЗИРУЮЩИЕ И ВЕНОПРОТЕКТИВНЫЕ СРЕДСТВА

Для лечения хронической венозной недостаточности и варикозного расширения вен применяют:

- растительные средства - рутозид, гинкго двулопастного листьев экстракт, гесперидин + диосмин, каштана конского семян экстракт, эндо-телон;
- синтетические средства - трибенезид, кальция добезилат.

Венотонизирующие и венопротективные средства повышают тонус и сократительную активность гладких мышц вен, уменьшают патологическое растяжение вен, венозное давление и недостаточность клапанов, оказывают противовоспалительное действие, защищают от повреждения ткани, окружающие вены.

Биофлавоноид гесперидин содержится в кожуре citrusовых фруктов, особенно его много в апельсинах. Диосмин является полусинтетическим производным гесперидина. Под влиянием кишечной микрофлоры диосмин гидролизуетс до агликона диосметина. Препарат **гесперидин + диосмин** потенцирует вентонизирующее действие норадrenalина, нормализует проницаемость капилляров, улучшает микроциркуляцию и отток лимфы, тормозит синтез простагландинов, молекул клеточной адгезии и миграцию лейкоцитов в ткани. Биофлавоноиды являются активными антиоксидантами.

Гесперидин + диосмин принимают внутрь при хронической недостаточности вен нижних конечностей и остром геморрое. В микронизированной форме с размером частиц 2 мкм полностью всасывается из кишечника. Диосметин выводится в виде метаболитов с мочой (65%) и желчью (35%). Период полуэлиминации - 8-12 ч. Гесперидин + диосмин изредка вызывает головную боль, головокружение, инсомнию, эпигастральную боль и диспепсические расстройства.

Каштана конского семян экстракт (*Aesculus hippocastanum*) содержит флаво-новые гликозиды, обладающие вентонизирующим, противовоспалительным, анальгезирующим и антиагрегантным действием. Наносят на неповрежденную кожу в форме геля в комбинации с донника травы экстрактом (*Melilotus officinalis*) при венозной недостаточности, посттромбофлебитическом синдроме, отеке ног у беременных, посттравматическом отеке мягких тканей.

В состав **эндотелона*** входят процианидоловые олигомеры экстракта виноградных косточек (*Vitis vinifera*). Они связываются с гликозаминогликанами стенки вен, повышают синтез коллагена и эластина. Эндотелон* принимают

внутри в начальной стадии венозной недостаточности и при лимфостазе. Олигомеры выводятся с желчью (70%) и мочой (20%). Период полуэлиминации - 72 ч.

Производное глюкофуранозида **трибенозид** тонизирует вены и уменьшает их воспаление при геморрое. Применяют в форме ректальных суппозиторий и геля в комбинации с лидокаином. Частично всасывается в кровь, выводится в виде неактивных метаболитов с желчью и мочой. Побочное действие: раздражение прямой кишки, диспепсия.

Кальция добезилат тонизирует вены, уменьшает сосудистую проницаемость, улучшает микроциркуляцию, дренажную функцию лимфатических узлов, эластичность эритроцитов. Умеренно ослабляет агрегацию тромбоцитов и снижает вязкость крови. Хорошо всасывается из кишечника, связь с белками плазмы - 20-25%. Выводится в неизмененном виде с мочой и желчью. Период полуэлиминации - 5 ч. Применяют при венозной недостаточности, диабетической ретинопатии и нефропатии. Противопоказан при кровотечении, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, тяжелых заболеваниях печени и почек, беременности, грудном вскармливании, детям до 13 лет.

Натрия тетрадецилсульфат оказывает детергентное действие. Вводят в просвет варикозно расширенной вены с целью ее склерозирования. Необходима последующая компрессия вены, чтобы предотвратить образование крупного склерозированного узла.

Глава 46 МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА

Мочегонные средства (диуретики) прямо влияют на функциональное состояние нефрона и повышают натрийурез и диурез. Их применяют для лечения отеочного синдрома, артериальной гипертензии, ускорения элиминации ядов при отравлениях.

Задержка солей и воды в организме с увеличением гидратации тканей, образованием отеков и скоплений жидкости в полостях сопровождается многие заболевания почек, печени, сердечно-сосудистую недостаточность, гормональные дисфункции. Соли и вода перемещаются из сосудистого русла в ин-терстициальную жидкость и затем в клетки (общая поверхность капиллярных стенок составляет 20 000 м²).

Далеко не все лекарственные средства, увеличивающие диурез, относятся к группе мочегонных средств. Например, мочегонное действие оказывают лекарственные средства, улучшающие кровоснабжение почек в результате усиления сердечных сокращений (сердечные гликозиды) или

расширения почечной артерии (вазодилататоры). Их применяют для устранения отеков при сердечной недостаточности.

В почках находится около 1 млн нефронов, в которых происходят фильтрация, реабсорбция и секреция.

В сосудистых клубочках растворенные в плазме вещества фильтруются через мембраны капилляров и капсулы нефрона со скоростью 120 мл/мин. В первичную мочу не проходят белки с большой молекулярной массой, вещества, связанные с белками, и высокомолекулярные липиды.

В проксимальных извитых канальцах из фильтрата реабсорбируется 65% Na^+ , также возвращаются в кровь K^+ , 70% Ca^{2+} , 20-25% Mg^{2+} , ионы хлора, бикарбоната, 80% фосфатов, аминокислоты, глюкоза, витамины, по осмотическому градиенту всасывается вода. Первичная моча в конечном отделе проксимальных канальцев напоминает простой раствор натрия хлорида, изоосмотический интерстициальной жидкости и плазме. В среднем сегменте проксимальных канальцев функционируют системы секреции органических кислот: мочевои, «-аминогиппуровой, сильнодействующих и тиазидоподобных мочегонных средств, тиазидов, антибиотиков группы β -лактамов. В начальном и конечном сегментах секретируются органические основания: креатинин, холин, прокаинамид. В механизмах секреции участвуют белки - транспортеры органических кислот (анионов) и оснований (катионов).

В нисходящем колене петли нефрона вода по осмотическому градиенту реабсорбируется в гиперосмотический мозговой слой почки. Первичная моча становится гиперосмотической.

В тонком сегменте восходящего колена петли реабсорбируются Na^+ , Cl^- и мочевины.

В толстом сегменте восходящего колена петли реабсорбируются 25% Na^+ , K^+ , 25% Ca^{2+} , 70-75% Mg^{2+} , Cl^- . Первичная моча становится сначала изоосмотической,

а затем, по мере продвижения по восходящему колону и всасывания ионов, приобретает гипоосмотический характер. При этом интерстициальная жидкость мозгового слоя становится гиперосмотической, что необходимо для реабсорбции воды в нисходящем колене.

В дистальных извитых канальцах реабсорбируются Na^+ , Ca^{2+} , 5% Mg^{2+} , Cl^- без поступления в кровеносное русло воды, секретируются K^+ и H^+ . Первичная моча сохраняет гипоосмотичность.

Реабсорбцию ионов в дистальных извитых канальцах регулируют гормоны:

- минералокортикоид альдостерон повышает реабсорбцию Na^+ и секрецию K^+ и H^+ ;
- паратиреоидный гормон увеличивает реабсорбцию Ca^{2+} через каналы апикальной мембраны и обмен $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ в базолатеральной мембране.

В корковом сегменте собирательных трубочек продолжаются зависимые от альдостерона реабсорбция Na^+ , секреция K^+ и H^+ , во внутреннем мозговом отделе реабсорбируется мочевины. На всем протяжении собирательных трубочек под влиянием вазопрессина (АДГ) реабсорбируется вода. Моча становится гиперосмотической.

Образование мочи регулирует канальцево-клубочковая обратная связь при участии клеток плотного пятна. Оно расположено в месте контакта толстого сегмента восходящего колена петли нефрона с приносящей артериолой клубочка и состоит из эпителиальных клеток, чувствительных к концентрации NaCl в первичной моче. При повышенной концентрации NaCl клетки выделяют аденозин. Этот медиатор суживает приносящую артериолу клубочков при участии A_1 -рецепторов и ограничивает фильтрацию. Кроме того, плотное пятно регулирует секрецию ренина юкстагломерулярными эпителиоидными клетками, также расположенными в стенке приносящей артериолы.

Мембраны нефроцитов выполняют различные функции:

- апикальная (люменальная) мембрана обращена в просвет канальцев и контактирует с первичной мочой;

- ▶ базальная мембрана обращена к межклеточному пространству и контактирует с интерстициальной жидкостью;
- ▶ латеральные мембраны создают межклеточные щели в почечных канальцах.

ТИПЫ ТРАНСПОРТА ВЕЩЕСТВ В ПОЧКАХ

Пассивный транспорт

В канальцах почек функционирует несколько систем пассивного транспорта:

- ▶ фильтрация воды через поры клеток и по межклеточным щелям в среду с более высоким осмотическим давлением;
- ▶ простая диффузия липофильных молекул через клеточные мембраны по градиенту концентрации;
- ▶ диффузия ионов через ионные каналы по электрохимическому градиенту;
- ▶ облегченная диффузия (унипорт) ионов по электрохимическому градиенту с участием белков-транспортеров;
- ▶ симпорт (котранспорт) - облегченная диффузия катиона и аниона в одном направлении при участии общего белка-транспортера (симпортера);
- ▶ антипорт (противотранспорт) - облегченная диффузия ионов с одинаковым зарядом в противоположных направлениях при участии общего белка-транспортера (антипортера).

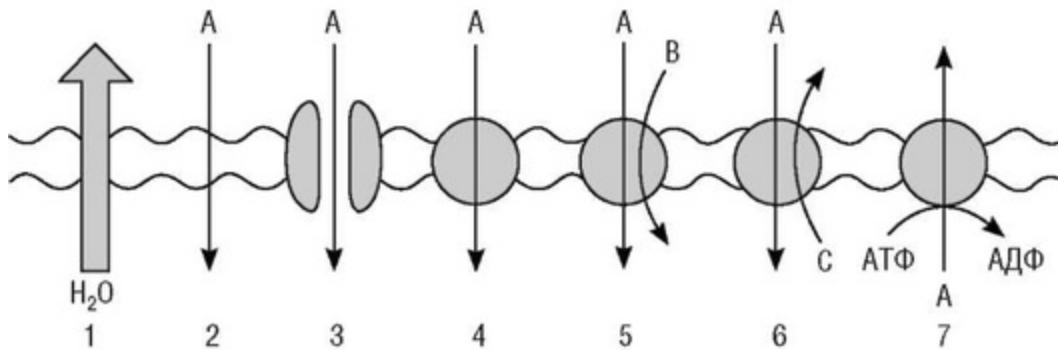


Рис. 46.1. Механизмы реабсорбции в почечных канальцах: АТФ - аденозинтрифосфат; АДФ - аденозиндифосфат. 1 - фильтрация воды; 2 - простая диффузия липофильных молекул; 3 - транспорт ионов; 4 - облегченная диффузия, 5 - симпорт; 6 - антипорт; 7 - активный транспорт

Системы симпорта и антипорта функционируют в апикальной и базолатеральной мембранах нефроцитов. Катионы Na^+ реабсорбируются через апикальную мембрану в нефроциты по электрохимическому градиенту, нейтрализуют отрицательный заряд на внутренней поверхности мембраны и создают условия для симпорта Cl^- , HCO_3^- , аминокислот и глюкозы. Анионы поступают по электрохимическому градиенту через базолатеральную мембрану в интерстициальную жидкость, снижают ее положительный заряд, что облегчает выход Na^+ .

Для антипорта необходимо уменьшение положительного заряда первичной мочи после реабсорбции Na^+ в нефроциты через апикальную мембрану. В результате образуется электрохимический градиент для выхода H^+ в просвет канальцев. В базолатеральной мембране по электрохимическому градиенту в интерстициальную жидкость транспортируются анионы HCO_3^- . Анионы хлора антипортом входят в нефроциты и удаляются с мочой (рис. 46.1).

Активный транспорт

Основным механизмом реабсорбции ионов служит активный транспорт через базолатеральную мембрану нефроцитов:

- ▶ Na^+ , K^+ -зависимая АТФаза удаляет три иона натрия против электрохимического градиента в интерстициальную жидкость в обмен на возврат в клетки двух ионов калия;
- ▶ Ca^{2+} - и Mg^{2+} -зависимая АТФазы выводят в интерстициальную жидкость ионы кальция и магния.

Ионные насосы базолатеральной мембраны нефроцитов создают электрохимический градиент для пассивной диффузии ионов через апикальную мембрану. Энергетические потребности активного транспорта обеспечивает окислительное фосфорилирование (почки потребляют 10% кислорода, поступающего в организм).

Мочегонные средства увеличивают фильтрацию первичной мочи в клубочках и подавляют реабсорбцию ионов и воды в канальцах. Диурез наиболее эффективно повышается в результате торможения канальцевой реабсорбции.

► Без изменения реабсорбции объем вторичной мочи можно увеличить вдвое (с 1,5 до 3 л), если объем фильтрата возрастет также в 2 раза (с 150

до 300 л), что неосуществимо из-за ограниченных возможностей кровообращения.

► Объем вторичной мочи увеличивается вдвое при уменьшении реабсорбции воды всего на 1%.

До середины XX в. для лечения отека применяли средства растительного происхождения, многие из которых популярны у населения до сих пор (лист брусники, толокнянки, трава хвоща полевого, цветы василька). В 1940-х годах в клиническую практику вошли мочегонные средства, содержащие ртуть (меркузал, новурит, промеран), в 1950-х годах появились гидрохлоротиазид и ингибитор карбоангидразы ацетазоламид (диакарб*), с 1963 г. применяют фуросемид. Ртутные мочегонные средства в настоящее время не применяют. Они нарушают реабсорбцию ионов, блокируя сульфгидрильные группы нефроцитов, обладают высокой нефротоксичностью. Через несколько дней применения их мочегонный эффект снижается из-за метаболического алкалоза.

классификация мочегонных средств

По характеру мочегонного эффекта различают:

- гидруретики, вызывающие преимущественно водный диурез, - осмотические мочегонные средства;
- салуретики, первично подавляющие реабсорбцию ионов, - ингибиторы карбоангидразы, сильнодействующие мочегонные средства, тиазиды, тиазидоподобные и калийсберегающие мочегонные средства.

По локализации мочегонного действия в нефроне различают:

- мочегонные средства, преимущественно увеличивающие фильтрацию в клубочках, - диметилксантины;
- мочегонные средства, подавляющие реабсорбцию в:
 - проксимальных извитых канальцах - ингибиторы карбоангидразы;
 - петле нефрона - осмотические мочегонные средства;
 - толстом сегменте восходящего колена петли нефрона - сильнодействующие мочегонные средства (ингибиторы симпорта $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$);
 - дистальных извитых канальцах - тиазиды, тиазидоподобные мочегонные средства (ингибиторы симпорта Na^+-Cl^-);
 - дистальных извитых канальцах и корковом сегменте собирательных трубочек - калийсберегающие мочегонные средства.

По силе действия (в скобках указана экскретируемая фракция ионов натрия) мочегонные средства разделяют на:

- сильнодействующие мочегонные средства (15-25%);
- мочегонные средства средней силы - осмотические средства (5-8%), тиазиды, тиазидоподобные средства (5-10%);

► слабые мочегонные средства - диметилксантины, ингибиторы карбоан-гидразы, калийсберегающие средства (3-5%).

По скорости наступления и продолжительности мочегонного действия выделяют:

► мочегонные средства с быстрым и непродолжительным эффектом, - осмотические и сильнодействующие средства;

Таблица 46.1. Влияние мочегонных средств на экскрецию ионов и мочевой кислоты

Группа мочегонных средств	Na ⁺	K ⁺	H ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	HPO ₄ ²⁻	Мочевая кислота	
									одн.	длит.
Ингибиторы карбоангидразы	↑	↑↑↑	↓	—	—	↑	↑↑↑	↑↑	В	↓
Осмотические	↑↑	↑	В	↑	↑↑	↑	↑	↑	↑	В
Фуросемид	↑↑↑	↑	↑	↑↑	↑↑	↑↑↑	↑	↑	↑	↓
Торасемид	↑↑↑	—	↑	↑	—	↑↑	—	—	—	—
Тиазиды	↑↑	↑↑	↑	↓	↑	↑	↑	↑	↑	↓
Антагонисты альдостерона	↑	↓	↓	—	↓	↑	—	В	В	↓
Триамтерен	↑	↓	↓	↓	↓	↑	—	—	В	↓

Примечание: ↑ — повышение; ↓ — снижение; «—» — отсутствие изменений; В — действие переменное; одн. — однократное применение; длит. — длительное применение.

► мочегонные средства со средней скоростью и продолжительностью действия - диметилксантины, ингибиторы карбоангидразы, тиазиды, три-амтерен ;

► мочегонные средства с отсроченным и продолжительным эффектом - тиазидоподобные, антагонисты альдостерона.

По влиянию на кислотно-основное равновесие крови различают:

► мочегонные средства, вызывающие выраженный метаболический (гиперхлоремический) ацидоз, - ингибиторы карбоангидразы;

► мочегонные средства, вызывающие умеренный метаболический ацидоз, - калийсберегающие средства;

► мочегонные средства, вызывающие умеренный метаболический (гипо-хлоремический) алкалоз, - сильнодействующие, тиазидоподобные средства, тиазиды.

Влияние мочегонных средств на экскрецию ионов, мочевой кислоты и гемодинамику почек представлено в табл. 46.1.

МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА, УВЕЛИЧИВАЮЩИЕ ФИЛЬТРАЦИЮ Диметилксантины

К диметилксантинам относят:

► теofilлин - 1,3-диметилксантин;

► аминофиллин - растворимая форма теofilлина, 80% теofilлина и 20% этилендиамина;

► теобромин - 3,7-диметилксантин.

В качестве мочегонного средства применяют препарат теofilлина ами-нофиллин. Теofilлин блокирует А₁-рецепторы аденозина и устраняет их

тормозящее влияние на активность аденилатциклазы и синтез цАМФ. В больших дозах ингибирует изоферменты III, IV, V фосфодиэстеразы и задерживает инактивацию циклических нуклеотидов. Под влиянием теофиллина в клетках накапливается цАМФ.

Аминофиллин оказывает слабое мочегонное действие (повышает экскрецию Na^+ до 3-5%) с помощью нескольких механизмов.

- Улучшает кровоснабжение почек: усиливает сердечную деятельность и расширяет почечную артерию.
- Увеличивает клубочковую фильтрацию: улучшает почечный кровоток и в большей степени расширяет приносящую артериолу, чем выносящую.
- Ускоряет продвижение первичной мочи по канальцам и укорачивает контакт нефроцитов с мочой.
- Тормозит реабсорбцию воды в нисходящем колоне петли нефрона: способствует удалению ионов и мочевины из мозгового слоя почек через расширенные сосуды в кровоток, что размывает осмотический градиент между первичной мочой и интерстициальной жидкостью.

Аминофиллин принимают внутрь и вводят внутривенно при недостаточности левого желудочка, нарушениях мозгового кровообращения, комбинируют с мочегонными средствами, ухудшающими почечный кровоток. Мочегонный эффект после внутривенного введения развивается через 15-30 мин и длится

2-3 ч.

При приеме внутрь аминофиллин может вызывать диспепсические расстройства. При его быстром внутривенном введении иногда появляются головокружение, головная боль, сердцебиение, артериальная гипотензия, тошнота, рвота, судороги. При сенсibilизации к этилендиамину возникают эксфолиативный дерматит и лихорадка.

Аминофиллин противопоказан при низком АД, пароксизмальной тахикардии, экстрасистолии, стенокардии, инфаркте миокарда, эпилепсии.

МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА, ПОДАВЛЯЮЩИЕ РЕАБСОРБЦИЮ В ПРОКСИМАЛЬНЫХ ИЗВИТЫХ КАНАЛЬЦАХ

Ингибиторы карбоангидразы

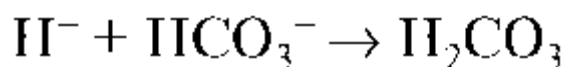
Ацетазоламид с помощью сульфонамидной группы блокирует цинксодержащий активный центр карбоангидразы различных тканей. В отличие от противомикробных сульфаниламидов у ацетазоламида сульфонамидная группа присоединена не к ароматическому кольцу, а к гетероциклу тиадиазина.

Карбоангидраза ускоряет в 1000 раз гидратацию и дегидратацию угольной кислоты. В щеточной каемке апикальной мембраны проксимальных канальцев функционирует изофермент карбоангидраза II, в цитоплазме локализована карбоангидраза IV.

При участии карбоангидразы ионы натрия реабсорбируются в несколько этапов.

- В апикальной мембране нефроцитов функционирует антипорт - вход в клетки Na^+ в обмен на выход в первичную мочу H^+ . Электрохимический

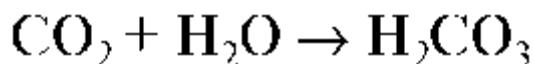
градиент для входа Na^+ создает Na^+, K^+ -зависимая АТФаза базолатеральной мембраны. ► В моче образуется угольная кислота:



- Карбоангидраза II щеточной каемки катализирует дегидратацию угольной кислоты с образованием углекислого газа:



► Углекислый газ как липофильное вещество реабсорбируется в нефроциты и в их цитоплазме при участии цитоплазматической карбоангидразы IV присоединяет воду с образованием угольной кислоты:



► Угольная кислота при низкой концентрации H^+ в цитоплазме диссоциирует на ионы:



► Ионы H^+ выходят в первичную мочу антипортом с Na^+ .

► Анионы HCO_3^- симпортом с Na^+ выводятся в кровь через базолатеральную мембрану.

Реакция мочи становится кислой, а в кровь поступает щелочной буфер для поддержания кислотно-основного равновесия.

При блокаде карбоангидразы ацетазоламидом нарушаются дегидратация угольной кислоты в щеточной каемке и ее образование в цитоплазме нефроцитов, поэтому тормозятся реабсорбция Na^+ , HCO_3^- и выход в мочу H^+ . Реакция мочи смещается в щелочную сторону (pH 8,0).

Ацетазоламид повышает экскрецию Na^+ до 3-5%, K^+ - до 70%, HCO_3^- - до 35%, слабо увеличивает выведение Cl^- , не влияет на экскрецию Ca^{2+} и Mg^{2+} . Под влиянием ацетазоламида возрастает выведение фосфатов, так как при щелочной реакции мочи образуются двухзамещенные фосфаты с низкой способностью к реабсорбции. При длительном применении ацетазоламид нарушает секрецию мочевой кислоты.

Ацетазоламид оказывает слабый мочегонный эффект, так как в дистальных отделах нефрона компенсаторно возрастает реабсорбция Na^+ , часть NaHCO_3 реабсорбируется без участия карбоангидразы. HCO_3^- увеличивает отрицательный электрический заряд на апикальной мембране дистальных отделов нефрона, что стимулирует секрецию K^+ .

Ацетазоламид повышает экскрецию HCO_3^- в большей степени, чем выведение Cl^- . Резервы бикарбоната постепенно истощаются, развивается метаболический гиперхлоремический ацидоз. Через несколько дней терапии наступает привыкание к мочегонному действию ацетазоламида из-за гиперхлоремического ацидоза и усиления канальцево-клубочковой обратной связи.

Ацетазоламид блокирует карбоангидразу не только в почках, но и в других тканях.

► В ресничном (цилиарном) теле глаза тормозит секрецию внутриглазной жидкости.

► В мягкой мозговой оболочке подавляет продукцию ликвора с уменьшением внутричерепного давления и возбудимости нейронов.

► В париетальных клетках желудка нарушает образование хлористоводородной кислоты.

Ацетазоламид расширяет сосуды головного мозга и улучшает мозговой кровоток, ослабляет невропатическую боль.

Ацетазоламид хорошо всасывается из кишечника. Мочегонное действие наступает через 2 ч после приема, достигает максимума спустя 6 ч и длится 12 ч. Связь с белками плазмы - 90-95%. Выводится с мочой в неизмененном виде. Период полуэлиминации - 6-9 ч.

Ацетазоламид назначают внутрь курсами по 3-5 дней с перерывом на 2-3 дня. Перерыв необходим, чтобы восполнились щелочные резервы крови и компенсировался гиперхлоремический ацидоз.

Ацетазоламид применяют:

- ▶ для курсового лечения глаукомы и купирования глаукоматозного криза;
- ▶ для терапии внутричерепной гипертензии, гидроцефалии, дисциркуляторной энцефалопатии, посттравматической головной боли, парциальных припадков и абсансов при эпилепсии;
- ▶ при острой горной болезни.

Ацетазоламид оказывает также лечебное действие при центральной форме синдрома ночного апноэ, включая апноэ новорожденных. При этой форме апноэ нарушается При применении ацетазоламида возможен ряд побочных эффектов:

- ▶ выраженная гипокалиемия;
- ▶ гиперхлоремический ацидоз;
- ▶ образование в почках камней из-за осаждения фосфата кальция в щелочной среде;
- ▶ уменьшение кислотности желудочного сока;
- ▶ лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения;
- ▶ аллергические реакции, в редких случаях - аллергический (эозинофильный) миокардит.

Гипокалиемия проявляется сонливостью, нарушением ориентации, парестезией, аритмией, нефропатией, паралитической непроходимостью кишечника. Для коррекции гипокалиемии ограничивают употребление поваренной соли (2,0-2,5 г/сут), назначают диету, обогащенную калием, применяют калия и магния аспарагинат. При тяжелом гиперхлоремическом ацидозе внутривенно вводят натрия гидрокарбонат.

Ацетазоламид противопоказан при непереносимости сульфаниламидов, тяжелой дыхательной недостаточности (из-за невозможности компенсации

метаболического ацидоза увеличением вентиляции легких), уремии, сахарном диабете, недостаточности надпочечников, гипокалиемии, склонности к ацидозу, в первые 3 мес беременности. У больных циррозом печени гипокалиемия способствует реабсорбции аммиака в почках и создает опасность печеночной энцефалопатии. На время лечения прерывают грудное вскармливание.

Создан ингибитор карбоангидразы топического действия для применения при открытоугольной глаукоме - **дорзоламид**. Он уменьшает продукцию внутриглазной жидкости на 50% через 2 ч после применения в глазных каплях. Длительность гипотензивного эффекта составляет 12 ч. Привыкание к дорзоламиду не развивается в течение года постоянного употребления. Рациональна комбинация дорзоламида с β -адреноблокатором тимололом. Местные побочные эффекты дорзоламида: кратковременное жжение в глазу, чувство горечи во рту, аллергический конъюнктивит, поверхностный точечный кератит, повышение контрастной чувствительности. Реже возникают ре-зобтивные побочные эффекты: головная боль, повышенная утомляемость, угнетение кроветворения. Дорзоламид противопоказан при непереносимости сульфаниламидов, заболеваниях печени и почек, беременности, грудном вскармливании.

МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА, ПОДАВЛЯЮЩИЕ РЕАБСОРБЦИЮ

В ПЕТЛЕ НЕФРОНА

Осмотические мочегонные средства

Осмотическое действие оказывает высокополярный шестиатомный спирт гидруретик **маннитол**, содержащий в молекуле 6 гидроксильных групп. Он не растворяется в липидах клеточных мембран и не проникает через гистогематические барьеры за исключением гломерулярного фильтра.

При внутривенном введении маннитол увеличивает осмотическое давление крови, что вызывает переход воды из клеток и межклеточного пространства в кровь. ОЦК вначале возрастает, но затем, по

мере развития мочегонного эффекта, уменьшается. Маннитол уменьшает вязкость крови, тормозит секрецию ренина.

Маннитол улучшает кровоснабжение почек. В эндотелии почечной артерии за счет осмотического раздражения стимулирует образование сосудорасширяющих факторов - простагландина E_2 и простациклина. Хорошо фильтруется в клубочках, но как полярное вещество не реабсорбируется. Повышает осмотическое давление первичной мочи, способствует удалению ионов и мочевины из мозгового слоя почек через расширенные сосуды в кровоток. Это размывает осмотический градиент, необходимый для реабсорбции воды из нисходящего колена петли. В восходящее колено поступает разбавленная моча с низкой концентрацией $NaCl$, что уменьшает градиент реабсорбции ионов.

Маннитол увеличивает экскрецию Na^+ до 5-8%, умеренно повышает экскрецию K^+ , H^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , HCO_3^- и фосфатов, вариабельно изменяет кислотно-основное равновесие крови - может вызывать как ацидоз, так и алкалоз.

Маннитол вводят внутривенно в виде 10-20% растворов. Диурез увеличивается через 15-20 мин и сохраняется на повышенном уровне 4-5 ч. Период полуэлиминации маннитола - 0,25-1,7 ч.

Маннитол применяют в качестве дегидратирующего и мочегонного средства по следующим показаниям.

- ▶ Отек мозга у пациентов с неповрежденным ГЭБ. Маннитол на 60-80% уменьшает внутричерепное давление, препятствует набуханию нейронов, тормозит перекисное окисление липидов и выход протеолитических ферментов из лизосом.
- ▶ Острый канальцевый некроз при шоке, сепсисе, гемолитической реакции и интоксикациях. Маннитол улучшает кровоснабжение почек и увеличивает фильтрацию, удаляет детрит из канальцев, уменьшает концентрацию нефротоксинов в первичной моче, противодействует набуханию нефроцитов.
- ▶ Гипоосмолярный диализный синдром. Маннитол препятствует быстрому уменьшению осмотического давления внеклеточной жидкости и набуханию клеток, снижению АД и развитию отека головного мозга.
- ▶ Профилактика ишемии почек при операциях с экстракорпоральным кровообращением.
- ▶ Необходимость форсированного диуреза при отравлениях (до наступления стадии анурии).

Передозировка маннитола сопровождается сильной дегидратацией, падением АД, тромбозом, жаждой, диспепсическими расстройствами и галлюцинациями. При травматическом отеке головного мозга маннитол проникает через поврежденный ГЭБ и привлекает за собой воду.

Маннитол противопоказан при отеке легких у больных сердечной недостаточностью, так как в начале действия увеличивает ОЦК, венозное и артериальное давление, давление в малом круге кровообращения и вследствие этого - преднагрузку и постнагрузку на сердце. Маннитол не назначают в стадии анурии при почечной недостаточности, внутричерепном кровоотечении, отеке мозга с поврежденным ГЭБ.

Сильнодействующие мочегонные средства (ингибиторы симпорта $Na^+-K^+-2Cl^-$)

Сильнодействующие мочегонные средства **фуросемид** и **торасемид** оказывают наиболее мощное действие. Информация о лекарственных средствах этой группы представлена в табл. 46.2.

ких и проходимости дыхательных путей. Причина центрального ночного апноэ - повреждение дыхательного центра и хеморецепторных зон при неврологических заболеваниях, вегетативных и альвеолярных гиповентиляционных расстройствах, сердечной недостаточности. У новорожденных центральное апноэ могут вызвать резкое запрокидывание головы, рвота, боль, перегревание. Ацетазоламид вызывает ацидоз, что повышает возбудимость дыхательного центра.

- ▶ Отек мозга у пациентов с неповрежденным ГЭБ. Маннитол на 60-80% уменьшает внутричерепное давление, препятствует набуханию нейронов, тормозит перекисное окисление липидов и выход протеолитических ферментов из лизосом.

- Острый канальцевый некроз при шоке, сепсисе, гемолитической реакции и интоксикациях. Маннитол улучшает кровоснабжение почек и увеличивает фильтрацию, удаляет детрит из канальцев, уменьшает концентрацию нефротоксинов в первичной моче, противодействует набуханию нефроцитов.
- Гипоосмолярный диализный синдром. Маннитол препятствует быстрому уменьшению осмотического давления внеклеточной жидкости и набуханию клеток, снижению АД и развитию отека головного мозга.
- Профилактика ишемии почек при операциях с экстракорпоральным кровообращением.
- Необходимость форсированного диуреза при отравлениях (до наступления стадии анурии).

Передозировка маннитола сопровождается сильной дегидратацией, падением АД, тромбозом, жаждой, диспепсическими расстройствами и галлюцинациями. При травматическом отеке головного мозга маннитол проникает через поврежденный ГЭБ и привлекает за собой воду.

Маннитол противопоказан при отеке легких у больных сердечной недостаточностью, так как в начале действия увеличивает ОЦК, венозное и артериальное давление, давление в малом круге кровообращения и вследствие этого - преднагрузку и постнагрузку на сердце. Маннитол не назначают в стадии анурии при почечной недостаточности, внутричерепном кровотечении, отеке мозга с поврежденным ГЭБ.

Сильнодействующие мочегонные средства (ингибиторы симпорта $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$)

Сильнодействующие мочегонные средства **фуросемид** и **торасемид** оказывают наиболее мощное действие. Информация о лекарственных средствах этой группы представлена в табл. 46.2.

Сильнодействующие мочегонные средства являются органическими кислотами. Фуросемид имеет сульфонамидную группу, торасемид является производным сульфонилмочевины. Они секретируются в проксимальных извитых канальцах при участии транспортера органических кислот 3-го типа, поступают в первичную мочу и с ее током достигают толстого сегмента восходящего колена петли нефрона. Здесь, в апикальной мембране нефроцитов, ингибируют симпорт $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$, блокируя участок связывания Cl^- на белке-симпортере.

Таблица 46.2. Сильнодействующие мочегонные средства

Мочегонное средство	Биодоступность, %	Элиминация	Период полужизни
<i>Средства с сульфонамидной группой</i>			
Фуросемид	60-70	95% с мочой (60-65% в неизменном виде, 30% в виде глюкуронида)	0,5-1,5
<i>Производные сульфонилмочевины</i>			
Торасемид	79-91	20-30% с мочой в неизменном виде, 70-80% в виде окисленных метаболитов, из них два обладают слабым мочегонным действием	3-5

Сильнодействующие мочегонные средства повышают синтез простаглан-динов группы Е и простагличина в эндотелии. Эти вещества расширяют почечную артерию и улучшают кровоснабжение почек. В нефроцитах мочегонные средства ингибируют $\text{Na}^+\text{,K}^+\text{-зависимую АТФазу базолатеральной мембраны}$ и ограничивают энергетическое обеспечение ее работы.

Сильнодействующие мочегонные средства увеличивают экскретируемую фракцию Na^+ до 15-25%, повышают экскрецию H^+ , Ca^{2+} , Cl^- . Фуросемид как средство с сульфонамидной группой ингибирует карбоангидразу в проксимальных извитых канальцах и повышает экскрецию HCO_3^- и фосфатов. Он также увеличивает экскрецию Mg^{2+} и секрецию K^+ в дистальных канальцах и корковом сегменте

собираательных трубочек. Торасемид оказывает только слабое калийуретическое действие. Он является антагонистом альдостерона: блокирует АТ₁-рецепторы и подавляет секрецию альдостерона корой надпочечников, нарушает связывание гормона с минералокортикоидным рецептором в нефроцитах дистальных отделов нефрона.

Сильнодействующие мочегонные средства вызывают метаболический ги-похлоремический алкалоз, так как увеличивают секрецию в мочу H⁺.

Мочегонное действие фуросемида и торасемида сохраняется при клубочково-вой фильтрации 5-10 мл/мин. Они препятствуют входу NaCl в клетки плотного пятна и ослабляют канальцево-клубочковую обратную связь. Привыкание к мочегонному эффекту развивается редко и обусловлено повышенной реаб-сорбцией ионов натрия в дистальных извитых канальцах.

Сильнодействующие мочегонные средства расширяют артерии и вены. Расширение артерий вызывает гипотензию. Венозное депонирование крови уменьшает преднагрузку на сердце. В эндотелии повышают образование простаг-лина. В гладких мышцах сосудов блокируют симпорт Na⁺-K⁺-2Cl⁻, нарушают вход Na⁺ и активируют Na⁺/Ca²⁺-обменник. Этот обменник возвращает в гладкие мышцы ионы натрия в обмен на удаление во внеклеточную среду ионов кальция. Кроме того, торасемид блокирует АТ₁-рецепторы, тормозит выделение норадреналина из адренергических волокон, нарушает синтез тромбосана А₂.

В малых дозах (2,5-5,0 мг/сут) уменьшает АД без влияния на суточную экскрецию ионов и воды. Гипотензивному влиянию фуросемида противодействует повышенное образование ангиотензина II в ответ на уменьшение ОЦК.

Фуросемид принимают внутрь, вводят внутримышечно и внутривенно, торасемид принимают внутрь. Оба мочегонные средства хорошо всасываются в кишечнике, но при отеке кишечника у больных ХСН всасывание затрудняется. Около 90- 99% молекул связываются с альбуминами плазмы. При приеме фуросемида внутрь образование мочи увеличивается в течение первого часа и сохраняется на высоком уровне на протяжении 4-6 ч, после внутривенного введения мочегонный эффект наступает через 5-15 мин и длится 2-4 ч. Мочегонное действие торасемида начинается через 2-3 ч и продолжается 12 ч.

Фуросемид выводится с мочой: 60-65% дозы в неизменном виде, остальное количество в виде глюкуронида (образуется в проксимальных извитых канальцах). Торасемид подвергается биотрансформации в печени при участии изофермента 2C9 цитохрома P450 (70-80% дозы). При тяжелой почечной недостаточности печеночный клиренс торасемида возрастает втрое, в результате этого общий клиренс снижается всего на 30-40%.

Сильнодействующие мочегонные средства применяют при ХСН II-IV функциональных классов, циррозе печени с портальной гипертензией и асцитом, хронической болезни почек, нефротическом синдроме. Кроме того, фуросемид вводят внутримышечно или внутривенно при острой сердечной недостаточности, отеке легких, гипертоническом кризе, острой почечной недостаточности, для форсированного диуреза при отравлениях водорастворимыми токсинами, если они выводятся с мочой в неизменном виде.

Торасемид принимают внутрь для курсового лечения артериальной гипер-тензии. Его антигипертензивный эффект нарастает постепенно, в течение 12 нед курсового приема.

Как известно, увеличение ОЦК и содержания Na⁺ в крови необходимо в начальном периоде ХСН для поддержания сердечного выброса и достаточного кровоснабжения органов. При увеличении диастолического объема и давления крови в левом желудочке усиливаются сердечные сокращения по механизму Франка-Старлинга. В дальнейшем, по мере прогрессирования заболевания, тоногенная дилатация сменяется миогенной, сердечные сокращения ослабевают.

Мочегонные средства повышают венозное депонирование крови, уменьшают ОЦК и давление наполнения левого желудочка (преднагрузку). Этим создают условия для восстановления механизма Франка-Старлинга и усиления сократительной функции миокарда. Торасемид как антагонист альдостерона и прямой ингибитор синтеза коллагена тормозит формирование фиброза и ремоделирования сердца, что сопровождается кардиотоническим и антиаритмическим эффектами.

Больным ХСН I функционального класса мочегонные средства не назначают. При ХСН II-IV функциональных классов применяют сильнодействующие мочегонные средства или тиазиды в комбинации с калийсберегающими мочегонными средствами. Ограничивают употребление поваренной соли (до 5 г/сут) и жидкости (до 1,5 л/сут). Количество выделенной мочи не должно превышать количества выпитой жидкости больше чем на 1-1,5 л в сутки.

При лечении фуросемидом возможен ряд побочных эффектов:

- ▶ гипокалиемия и гипомагниемия (реже - гипокальциемия);
- ▶ гипохлоремический алкалоз;
- ▶ дегидратация, внезапно возникающий профузный диурез (за сутки может выделяться до 6-10 л воды);
- ▶ ортостатическая гипотензия;
- ▶ неврит преддверно-улиткового нерва с обратимой нейросенсорной тугоухостью: нарушается электролитный гомеостаз эндолимфы внутреннего уха и снабжение кислородом клеток спирального органа;
- ▶ гиперурикемия с обострением подагры: тормозится секреция мочевой кислоты в проксимальных извитых канальцах из-за конкуренции с фуросемидом за связь с белком-транспортёром, возрастает реабсорбция мочевой кислоты в ответ на значительную потерю жидкости;
- ▶ гипергликемия: нарушаются транспорт глюкозы в печень и скелетные мышцы и ее внутриклеточная утилизация, уменьшаются секреция инсулина и активность рецепторов этого гормона;
- ▶ увеличение в плазме концентрации триглицеридов и холестерина атеро-генных ЛПНП, уменьшение содержания холестерина ЛПВП в первые 3-6 мес терапии;
- ▶ интерстициальный нефрит;
- ▶ образование в почках оксалатных и фосфатных камней;
- ▶ кожная сыпь, фотодерматоз, лейкопения, тромбоцитопения, диспепсические расстройства.

Торасемид лишь незначительно изменяет концентрацию мочевой кислоты, глюкозы и холестерина в плазме, не вызывает гипокалиемии и гипомагниемии, уменьшает АД без ортостатических колебаний. Ото- и вестибулотоксическое действие торасемида обратимо и проявляется только у больных почечной недостаточностью.

При внезапном прекращении терапии фуросемидом иногда возникает синдром отдачи со значительным ограничением мочеобразования и выраженным калийурезом. Торасемид как средство длительного действия не вызывает синдром отдачи.

Сильнодействующие мочегонные средства противопоказаны при аллергии на сульфаниламиды и сульфонилмочевину, выраженной гипокалиемии, дегидратации, алкалозе, аритмии, атриовентрикулярной блокаде II-III степеней, печеночной недостаточности (усиливают печеночную энцефалопатию), тяжелой почечной недостаточности, механической непроходимости мочевыводящих путей, сахарном диабете, панкреатите, терапии аминогликозидными антибиотиками (усиливают ото- и вестибулотоксичность), в первой половине беременности (ухудшают плацентарный кровоток), во время грудного вскармливания.

МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА, ПОДАВЛЯЮЩИЕ РЕАБСОРБЦИЮ В ДИСТАЛЬНЫХ ИЗВИТЫХ КАНАЛЬЦАХ

Тиазиды и тиазидоподобные мочегонные средства (ингибиторы симпорта $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$)

В группе тиазидов применяют **гидрохлоротиазид** - производное бензотиади-азина с сульфонамидной группой. Он является слабой кислотой и секретируется

в проксимальных извитых канальцах с помощью транспортера органических анионов 1-го типа. С током первичной мочи достигает начальных отделов дистальных извитых канальцев. Подавляет в

апикальной мембране нефроцитов симпорт Na^+-Cl^- , присоединяясь к участку связывания Cl^- на белке-симпортере. Умеренно ингибирует карбоангидразу проксимальных извитых канальцев, нарушает энергообеспечение активного транспорта ионов.

Гидрохлоротиазид не изменяет или ухудшает кровоснабжение почек. Его мочегонный эффект прекращается при скорости клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин. При тяжелых формах сердечной и почечной недостаточности мочегонное действие отсутствует.

Под влиянием гидрохлоротиазида экскреция Na^+ увеличивается до 5-10%, выводятся K^+ , H^+ , Mg^{2+} , Cl^- , HCO_3^- и фосфаты, задерживается в крови Ca^{2+} .

Реабсорбция Ca^{2+} усиливается по механизму обмена $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ в проксимальных извитых канальцах и толстом сегменте восходящего колена петли нефрона. При гиперкальциемии тормозится секреция паратиреоидного гормона, что нарушает реабсорбцию Mg^{2+} в петле нефрона. K^+ и H^+ секретируются в дистальных извитых канальцах и корковом сегменте собирательных трубочек дальше места действия гидрохлоротиазида.

Умеренный мочегонный эффект гидрохлоротиазида обусловлен скромной ролью дистальных извитых канальцев в реабсорбции Na^+ . Гидрохлоротиазид не нарушает канальцево-клубочковой обратной связи, вызывает гипохлоремический алкалоз.

Гидрохлоротиазид уменьшает ОЦК, расширяет сосуды и значительно снижает АД при артериальной гипертензии. В гладких мышцах артерий и вен он тормозит вход Na^+ , Ca^{2+} и воды, уменьшает количество и чувствительность α -рецепторов, реагирующих на сосудосуживающие вещества.

Гидрохлоротиазид всасывается из кишечника с биодоступностью 65-75%, оказывает мочегонное действие через 1-2 ч после приема в течение 10-12 ч. Выводится с мочой в неизменном виде, имеет период полуэлиминации 2,5 ч.

Гидрохлоротиазид назначают внутрь в течение 3-7 дней с перерывом на 3-4 дня или при длительной терапии - 2-3 раза в неделю. Показания к его применению следующие:

- ▶ артериальная гипертензия;
- ▶ ХСН II-IV функциональных классов;
- ▶ цирроз печени с портальной гипертензией и асцитом;
- ▶ отеки при нефротическом синдроме, хронической почечной недостаточности за исключением тяжелых форм с нарушением клубочковой фильтрации;
- ▶ нефрогенный несахарный диабет (повышает в собирательных трубочках чувствительность к вазопрессину α -рецепторов).

Гидрохлоротиазид особенно эффективен при изолированной систолической и низкорениновой объемзависимой артериальной гипертензии у пожилых больных. Больше снижает АД у женщин. Лечебный эффект наступает через 2-4 нед курсового приема, при этом значительно уменьшается риск мозгового инсульта, инфаркта миокарда и ХСН. Обычная суточная доза - 12,5 мг, максимальная - 25 мг. При отсутствии гипотензивного действия терапию дополняют калийсберегающим мочегонным средством, ингибитором АПФ, блокатором AT_1 -рецепторов или β -адреноблокатором (не доказана эффективность комбинации с блокаторами кальциевых каналов).

Гидрохлоротиазид вызывает побочные эффекты:

- ▶ гипокалиемию, гипомагниемию с опасностью желудочковой тахикардии типа «пируэт», фибрилляции желудочков, некроза и фиброза миокарда;
- ▶ гиперкальциемию;
- ▶ гипохлоремический алкалоз (чаще при бессолевой диете, рвоте и диарее с потерей хлоридов);
- ▶ гиперурикемию;
- ▶ ортостатическую гипотензию;

- гипергликемию и инсулинорезистентность;
- головокружение, головную боль, ксантопсию, слабость;
- анорексию, диспепсические расстройства, обострение панкреатита и холецистита;
- кожную сыпь, фотодерматоз, тромбоцитопению.

Гидрохлоротиазид повышает содержание в плазме триглицеридов и холестерина ЛПНП, нарушает сексуальные функции у мужчин. Незначительно повышает риск развития карциномы почек, хотя известно, что на 1 случай карциномы приходится предотвращение 20-40 инсультов и 4-18 смертей.

Гидрохлоротиазид противопоказан при повышенной чувствительности к сульфаниламидам, гипокалиемии, тяжелой почечной и печеночной недостаточности, нарушении мозгового кровообращения, подагре, в первой половине беременности, при грудном вскармливании. Назначение гидрохлоротиазида больным сахарным диабетом 2-го типа оценивают неоднозначно: с одной стороны, он может вызывать гипергликемию, с другой - нежелательные метаболические эффекты компенсируются профилактикой сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета.

Тиазидоподобные мочегонные средства имеют сульфонамидную группу, по механизму действия близки к гидрохлоротиазиду, отличаются длительным эффектом и лучшей переносимостью. Основным тиазидоподобным средством является **индапамид**. Он обладает высокой биодоступностью при приеме внутрь, подвергается биотрансформации в печени, имеет длительный период полуэлиминации (10-22 ч). Действие индапамида наступает спустя 1-3 ч и продолжается около суток.

Индапамид оказывает преимущественно гипотензивное влияние, так как 80% его молекул накапливаются в стенке артерий. Индапамид повышает синтез простагландина E_2 и простагличина в эндотелии, ослабляет реакцию гладких мышц на прессорные факторы, препятствует входу в гладкие мышцы Ca^{2+} по потенциалзависимым каналам L-типа, вызывает регресс гипертрофии левого желудочка, проявляет свойства антиагреганта, ослабляет микроальбуминурию. Умеренное мочегонное действие индапамида развивается к концу первой недели курсовой терапии и становится максимальным через 3 мес.

Индапамид принимают внутрь при артериальной гипертензии. В отличие от гидрохлоротиазида он увеличивает в крови больных концентрацию ЛПВП, снижает концентрацию ЛПНП и триглицеридов, повышает толерантность к глюкозе, редко вызывает гиперкальциемию.

мочегонные средства, подавляющие реабсорбцию в дистальных извитых канальцах и корковом сегменте собирательных трубочек

Калийсберегающие мочегонные средства

В главных нефроцитах конечного участка дистальных извитых канальцев и коркового сегмента собирательных трубочек Na^+ реабсорбируется через ионные каналы апикальной мембраны без участия белков-транспортёров. Вход Na^+ по ионным каналам в нефроциты вызывает деполяризацию апикальной мембраны. При потенциале действия открываются АТФ-зависимые каналы для выхода K^+ в первичную мочу. Систему обмена Na^+/K^+ активирует минералокортикоид альдостерон.

В апикальной мембране вставочных нефроцитов секретируется H^+ с помощью протонной АТФазы.

Калийсберегающие мочегонные средства нарушают реабсорбцию Na^+ , препятствуют деполяризации апикальной мембраны главных нефроцитов и задерживают K^+ в крови. Они также уменьшают секрецию H^+ протонной АТФазой вставочных нефроцитов.

Мочегонный эффект калийсберегающих средств слабый, так как в дистальных отделах нефрона реабсорбируется небольшое количество Na^+ . Калийсберегающие средства увеличивают экскретируемую фракцию Na^+ только до 3-5%, умеренно повышают выведение Cl^- , сохраняют в организме K^+ , H^+ и Mg^{2+} , мало изменяют почечный кровоток и фильтрацию. При применении совместно с сильнодействующими диуретиками и тиазидами устраняют компенсаторное усиление реабсорбции Na^+ в дистальных отделах нефрона и уменьшают гипокалиемию.

Средства этой группы разделяют на антагонисты альдостерона и блокаторы натриевых каналов.

Антагонисты альдостерона. Минералокортикоид альдостерон поступает через базолатеральную мембрану в нефроциты конечного участка дистальных извитых канальцев и коркового сегмента собирательных трубочек. В цитоплазме он связывается с рецептором минералокортикоидов. Комплекс альдо-стерон-рецептор транспортируется в ядро, где взаимодействует с ДНК и увеличивает экспрессию стероидчувствительных генов, ответственных за синтез сигнальных альдостерониндуцированных белков (АИБ). Эти белки обладают рядом эффектов:

- повышают проницаемость натриевых каналов апикальной мембраны;
- активируют Na^+, K^+ -зависимую АТФазу базолатеральной мембраны;
- увеличивают продукцию АТФ в митохондриях.

В итоге альдостерон повышает реабсорбцию Na^+ и секрецию K^+ .

Рецепторы к альдостерону обнаружены не только в дистальных отделах нефрона, но и в клубочках почек, кардиомиоцитах, фибробластах сердца, коронарных артериях. При повышенной секреции альдостерона возникают гипертрофия и фиброз миокарда, гипертрофия и гиперплазия гладких мышц артерий, микротромбоз и фиброз почечных клубочков, повышается агрегация

тромбоцитов, тормозятся продукция NO и фибринолиз, образуются атеро-склеротические бляшки. При артериальной гипертензии и ХСН секреция аль-достерона увеличивается вследствие гиперактивности РАС.

Антагонист альдостерона стероидной структуры **спиронолактон** по конкурентному принципу связывается с рецепторами минералокортикоидов в нефроцитах. Комплекс спиронолактон-рецептор не обладает биологической активностью и не активирует синтез АИБ.

При лечении спиронолактоном из-за дефицита АИБ уменьшаются проницаемость натриевых каналов, активность Na^+, K^+ -зависимой АТФазы и энергообеспечение ее функции. Мочегонный эффект спиронолактона выражен при высокой концентрации альдостерона в плазме и развивается через 2-3 сут после приема. Во время латентного периода разрушаются ранее синтезированные АИБ.

Спиронолактон, ослабляя эффекты альдостерона, усиливает сердечные сокращения, облегчает диастолическое расслабление сердца, вызывает регресс гипертрофии и фиброза миокарда, препятствует желудочковой аритмии, вызванной круговой волной возбуждения. Подавляет продукцию предиктора ремоделирования миокарда - мозгового натрийуретического пептида. Умеренно уменьшает АД и постнагрузку на сердце, оказывает эндотелийпротективное действие с увеличением образования NO, препятствует развитию атеросклероза, гипертрофии и гиперплазии гладких мышц артерий. Независимо от мочегонного эффекта оказывает нефропротективное действие и ослабляет протеинурию. Спиронолактон блокирует рецепторы андрогенов и активирует рецепторы прогестерона.

Спиронолактон обладает низкой биодоступностью при приеме внутрь (30%), так как подвергается пресистемной элиминации. В значительной степени (90%) связывается с белками плазмы. Образует активные метаболиты - канренон и 7-а-тиометилспиронолактон. Они отличаются от спиронолактона большим аффинитетом к рецепторам минералокортикоидов и слабее связываются с рецепторами андрогенов и прогестерона. С мочой в неизмененном виде выводится 20-35% дозы. Период полуэлиминации спиронолактона составляет 1,6 ч, канренона - 16,5 ч. При ХСН элиминация удлиняется.

Показания к применению спиронолактона:

- первичный гиперальдостеронизм (синдром Конна) - опухоль или двусторонняя гиперплазия коры надпочечников с низкорениновой гипока-лиемической артериальной гипертензией и преимущественным повышением диастолического АД;
- систолическая и диастолическая сердечная недостаточность II-IV функциональных классов, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда;
- артериальная гипертензия (назначают в комбинации с тиазидами и тиа-зидоподобными мочегонными средствами);

- отеки при циррозе печени и нефротическом синдроме;
- гипокалиемию.

Спиронолактон может вызывать ряд побочных эффектов:

- гиперкалиемию;
- метаболический ацидоз (высокий риск при циррозе печени);
- гинекомастию и импотенцию у мужчин, огрубение голоса и нарушение менструаций у женщин;
- диарею, гастрит, пептическую язву желудка, осложненную кровотечением (нарушает зависимые от альдостерона процессы репарации в слизистой оболочке желудка);
- головную боль, тремор, атаксию, сонливость;
- кожную сыпь, тромбоцитопению.

Опасность гиперкалиемии возрастает при исходной концентрации ионов калия в крови выше 5 ммоль/л и скорости клубочковой фильтрации меньше 30 мл/мин. Спиронолактон, ликвидируя гипокалиемию, усиливает терапевтическое действие дигоксина. При длительном лечении спиронолактоном в больших дозах описаны случаи рака молочной железы.

Эплеренон является 9 α -,11 α -производным спиронолактона (эпоксимекс-ренон). Он длительно блокирует рецепторы минералокортикоидов и слабо связывается с рецепторами глюкокортикоидов, андрогенов и прогестерона.

Эплеренон всасывается из кишечника с биодоступностью 70%, окисляется в печени изоферментом 3A4 цитохрома P450, не образует активных метаболитов, выводится с мочой и желчью, имеет период полуэлиминации 4-6 ч. Связь эплеренона с белками плазмы составляет 50%.

Эплеренон применяют при ХСН II функционального класса, в том числе у больных, перенесших инфаркт миокарда.

Эплеренон переносится лучше спиронолактона. Он вызывает гинекомастию и вагинальное кровотечение у 1% больных, гиперкалиемию только при приеме в больших дозах. При лечении эплереноном возможен рост содержания триглицеридов и общего холестерина в плазме.

Блокаторы натриевых каналов. Мочегонное средство нестероидного строения, производное птеридина **триамтерен** прямо блокирует натриевые каналы апикальной мембраны и протонную АТФазу конечного участка дистальных извитых канальцев и коркового сегмента собирательных трубочек. Как органическое основание триамтерен секретируется в проксимальных извитых канальцах, с током мочи достигает апикальной мембраны нефроцитов дистальных отделов нефрона.

Триамтерен оказывает мочегонный эффект независимо от концентрации альдостерона в плазме. После его приема внутрь диурез увеличивается спустя 2-4 ч, мочегонное действие продолжается 7-9 ч. Триамтерен умеренно (50-70% дозы) всасывается из кишечника. Около 50-80% его молекул связаны с белками плазмы, 90% дозы метаболизируется в печени, в том числе образуется активное производное - 4-гидрокситриамтерен. Метаболиты триамтерена выводятся с мочой и желчью. Период полуэлиминации составляет 4,2 ч.

Триамтерен применяют для коррекции гипокалиемии при длительной терапии гидрохлоротиазидом. Выпускают комбинированные средства:

- триампур композитум* (содержит 25 мг триамтерена и 12,5 мг гидрохло-ротиозида);
- апо-триазид*, триамтел* (содержат 50 мг триамтерена и 25 мг гидрохло-ротиозида).

Побочные эффекты триамтерена: гиперкалиемию, задержка экскреции мочевины, тошнота, рвота, интерстициальный нефрит, фотодерматоз, болезненные спазмы икроножных мышц, уменьшение толерантности к глюкозе. В моче могут появляться коричневые, реже голубые и зеленые кристаллы (триамтерен является аналогом пигмента крыльев бабочек ксантоптерина). У больных циррозом

печени триамтерен блокирует дигидрофолатредуктазу и повышает риск развития макроцитарной анемии.

Калийсберегающие мочегонные средства противопоказаны при гиперкалиемии, острой почечной недостаточности, хроническом нефрите, уремии (опасность гиперкалиемии), сахарном диабете 2-го типа, беременности, с осторожностью их применяют при неполной атриовентрикулярной блокаде. Спи-ронолактон противопоказан при эпилепсии. Триамтерен опасен у больных макроцитарной анемией. Его не комбинируют с НПВС и ингибиторами АПФ.

Большинство мочегонных средств не назначают амбулаторно людям, профессия которых связана с высокой психической и двигательной активностью, а также перед хирургическими вмешательствами, включая экстракцию зуба. На время терапии прерывают грудное вскармливание.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТОНУС И СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МИОМЕТРИЯ

Тонус и сокращения миометрия регулируют вегетативная нервная система, гормоны и простагландины. При активации m_3 -холинорецепторов, α -адренорецепторов, рецепторов окситоцина и простагландинов усиливаются сокращения и повышается тонус миометрия, при активации β_2 -адренорецепторов и рецепторов прогестерона матка расслабляется.

Лекарственные средства, регулирующие функции миометрия, классифицируют на следующие группы:

- средства, усиливающие ритмические сокращения миометрия, - окситоцин, динопростон, динопрост ;
- средства, повышающие тонус миометрия, - метилэргометрин;
- средства, расслабляющие шейку матки, - атропин, динопростон, динопрост ;
- средства, ослабляющие сокращения миометрия, - гексопреналин, магния сульфат, атозибан.

Синтетический препарат гормона задней доли гипофиза, циклический наонапептид **окситоцин** активирует в матке и миоэпителиальных клетках молочных желез метаботропные рецепторы, ассоциированные с G_q -белком, повышает активность фосфолипазы C, синтез ИФ₃ и ДАГ. Из внутриклеточных депо освобождаются ионы кальция, вызывающие сокращение миометрия. Чувствительность рецепторов к окситоцину возрастает в III триместре беременности и особенно высока перед родами, сохраняется повышенной в течение нескольких дней после родов. Окситоцин увеличивает частоту и силу ритмических сокращений миометрия при родах, повышает тонус матки после родов, облегчает секрецию грудного молока. Его вводят внутривенно капельно и внутримышечно для возбуждения родов, стимуляции родовой деятельности и ускорения послеродового сокращения матки.

Простагландины являются производными полиеновых жирных кислот, состоят из 20 атомов углерода и содержат в молекуле цикlopentanовую структуру. Синтезируются из арахидоновой кислоты. Простагландины группы E - гидроксикетоны, простагландины группы F - 1,3-диолы. В миометрии простагландин E₂ активирует метаботропные рецепторы EP₃, простагландин F_{2a} - рецепторы FP. Эти рецепторы при участии G_q -белка повышают активность фосфолипазы C, продукцию ИФ₃, освобождающего ионы кальция из саркоплазматического ретикулума.

Препарат простагландина E₂ **динопростон** и препарат простагландина F_{2a} **динопрост** усиливают ритмические сокращения и повышают тонус матки, вызывают размягчение, сглаживание и раскрытие шейки матки.

Динопростон уменьшает АД, вызывает рефлекторную тахикардию, расширяет сосуды легких. Динопрост увеличивает ЧСС, усиливает сердечные сокращения, суживает сосуды легких, в больших дозах повышает АД. У больных бронхообструктивными заболеваниями может провоцировать

бронхоспазм. Оба средства увеличивают проницаемость капилляров, усиливают перистальтику кишечника, ускоряют дегенерацию желтого тела в яичниках. Препараты простагландинов окисляются в легких, печени и почках, их метаболиты быстро выводятся с мочой.

Динопростон вводят в форме геля в шейку матки (интрацервикально) для ее подготовки к родам. Динопрост вводят в плодный пузырь (интраамниально) для прерывания беременности во II триместре.

Побочные эффекты препаратов простагландинов: высокий тонус и тетанические сокращения матки с угрозой ее разрыва, инфекции матки, кровопотеря, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, диспепсические расстройства, приливы крови к лицу, повышение температуры тела, лейкоцитоз. Динопрост может вызывать бронхоспазм, тахикардию, при внутривенном введении - флебит.

Препараты простагландинов противопоказаны при аномальном положении плода, несоответствии размеров плода и таза, инфекции и воспалении органов малого таза, кровотечении из влагалища, артериальной гипертензии, тяжелых заболеваниях сердца, легких, почек и печени. Кроме того, динопрост не вводят женщинам с шестью и более доношенными беременностями, при травматичных родах и кесаревом сечении в анамнезе.

Для остановки послеродового маточного кровотечения и ускорения сокращения матки после родов или аборта применяют **метилэргометрин** - полусинтетическое производное водорастворимого алкалоида спорыньи эргометрина. Метилэргометрин стойко повышает тонус миометрия. Это сопровождается механическим сдавлением кровоточащих мелких сосудов. Подавляет секрецию пролактина и лактацию.

Метилэргометрин вводят внутримышечно и внутривенно. В печени он превращается в неактивные метаболиты, они выводятся с мочой и желчью. Введение метилэргометрина недопустимо для стимуляции родовой деятельности из-за опасности асфиксии плода. Метилэргометрин может суживать сосуды и повышать АД.

Для расслабления матки при угрозе преждевременных родов после 20-й недели беременности и купирования схваток после раскрытия шейки матки принимают внутрь или вливают внутривенно β_2 -адреномиметик со свойствами токолитика гексопrenalин. Он уменьшает тонус матки и прекращает ее сокращения, незначительно влияет на сердечно-сосудистую систему матери и плода. Пролонгирует беременность на срок от 24 ч до 7 сут. Гексопrenalин противопоказан при тиреотоксикозе, тяжелых заболеваниях печени и почек, глаукоме, кровотечении из влагалища, внутриутробной инфекции.

Сокращения матки ослабляет **магния сульфат**. Он нарушает проводимость кальциевых каналов миометрия и поступление в клетки ионов кальция. При эклампсии уменьшает АД и оказывает противосудорожное действие. Магния сульфат вводят внутривенно.

При угрозе преждевременных родов у женщин со сроком беременности от 24 до 33 нед внутривенно капельно вливают синтетический пептид, блокатор рецепторов окситоцина в матке **атозибан**. Он быстро уменьшает тонус миометрия и частоту сокращений матки. Блокирует рецепторы вазопрессина. Побочные эффекты атозибана - головная боль, головокружение, тахикардия, артериальная гипотензия, тошнота, рвота, гипергликемия. Он противопоказан на ранних и поздних сроках беременности, при маточном кровотечении, эклампсии, патологии плаценты, внутриутробной тахикардии, задержке развития и смерти плода.

Глава 48 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПОВЫШАЮЩИЕ АППЕТИТ

При плохом аппетите назначают горечи. Их биологически активные вещества раздражают чувствительные нервные окончания в полости рта, потенциалы действия передаются по афферентным волокнам тройничного нерва в продолговатый мозг и далее по восходящим проводящим путям к

центру голода в латеральных ядрах гипоталамуса. Эфферентные потенциалы поступают к железам желудка по волокнам блуждающего нерва. Горечи усиливают сложнорефлекторную фазу секреции желудочного сока. Рефлекторный механизм действия горечей установил И.П. Павлов.

Горечи имеют растительное происхождение. **Полыни горькой трава** (*Artemisia absinthium*) содержит фесквитерпеновый лактон абсинтин, эфирное масло, применяется в форме настойки. **Одуванчика лекарственного корни** (*Taraxacum officinale*) содержат тритерпеновые соединения и стерины, из корней готовят отвар. В качестве горечей также применяют **золототысячника траву** (*Centaureum erythraea*), **айра корневища** (*Acorus calamus*) и другие фитопрепараты.

Горечи принимают внутрь за 20-30 мин до еды при анорексии, гастрите с пониженной секреторной функцией желез желудка, хроническом холецистите. Они противопоказаны при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гиперацидном гастрите, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, остром холецистите, беременности, грудном вскармливании, детям до 12 лет.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, УМЕНЬШАЮЩИЕ СЕКРЕЦИЮ И КИСЛОТНОСТЬ ЖЕЛУДОЧНОГО СОКА

Секрецию желудочного сока регулируют блуждающий нерв и гуморальные факторы. Хлористоводородная кислота выделяется обкладочными (париетальными) клетками желез дна желудка. На их базолатеральной мембране находятся M_3 -холинорецепторы, H_2 -рецепторы и CCK_B -рецепторы гастрина. Ацетилхолин выделяется из окончаний постганглионарных волокон блуждающего нерва, гистамин - из энтерохромаффиноподобных клеток дна желудка, гастрин - из G-клеток антрального отдела желудка. M_3 -холинорецепторы и CCK_B -рецепторы повышают продукцию ИФ $_3$ и ДАГ, H_2 -рецепторы стимулируют образование цАМФ. Вторичные мессенджеры освобождают ионы кальция из ЭПР.

На апикальной мембране обкладочных клеток функционирует протонный насос - H^+ , K^+ -зависимая АТФаза. Она удаляет из клеток ионы водорода в обмен на вход ионов калия с затратой энергии АТФ. В канальцах желез катионы водорода связываются с анионами хлора. В цитоплазме обкладочных клеток рН составляет 7,2, в их канальцах - 0,8.

Слизистую оболочку верхних отделов пищеварительного тракта защищают:

- ▶ слизистый барьер для ионов водорода;
- ▶ простагландин E_2 , простаглицлин, бикарбонат;
- ▶ нейтральные гликозаминогликаны желудочного сока;
- ▶ адекватный кровоток и быстрое возмещение поврежденных клеток эпителия.

Ингибиторы протонного насоса

Наиболее эффективно секрецию хлористоводородной кислоты в составе желудочного сока тормозят ингибиторы протонного насоса - **омепразол, лансо-празол, пантопразол, рабепразол и эзомепразол** (S-энантиомер омепразола). Все они являются пролекарствами, производными замещенного бензимидазола, слабыми основаниями. Накапливаются в секреторных канальцах обкладочных клеток и в кислой среде превращаются в активные метаболиты - циклические сульфенамиды и сульфеновые кислоты. Эти метаболиты необратимо связываются с цистеином на внеклеточной субъединице протонного насоса (H^+ , K^+ -зависимой АТФазы) и стойко блокируют его функцию. Подавляют базальную и стимулированную пищей секрецию желудочного сока, на 95% уменьшают его кислотность. Активность протонного насоса восстанавливается только после синтеза новых молекул АТФазы. Омепразол дополнительно ингибирует карбоангидразу слизистой оболочки желудка, что тормозит образование ионов водорода. Ингибиторы протонного насоса уменьшают выделение пепсиногена и его активацию в пепсин, оказывают гастропротективное действие.

Лекарственные средства этой группы инактивируются в кислой среде, поэтому их принимают внутрь в таблетках и капсулах с кислотоустойчивым покрытием. Всасываются в тонкой кишке с биодоступностью 50-90%, связываются с белками плазмы (95-98%), транспортируются в слизистую оболочку желудка. В печени окисляются изоферментами 2C19 и 3A4 цитохрома P450, выводятся с мочой и желчью. Период полуэлиминации составляет 1-2 ч, но действие продолжается до 2-3 сут.

Ингибиторы протонного насоса применяют при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, синдроме Золлингера-Эллисона (сочетание пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки с гастриномой поджелудочной железы), для профилактики послеоперационных стрессовых язв. Принимают 1 раз в сутки внутрь перед едой или во время еды, когда наиболее высока кислотность желудочного сока. Выраженное действие наступает через 2-5 сут. При невозможности приема внутрь омепразол, пантопразол, рабепразол и эзомепразол вводят внутривенно.

Ингибиторы протонного насоса могут вызывать тошноту, абдоминальную боль, запор или диарею, в редких случаях - головную боль, миопатию, боль в

суставах, кожную сыпь. Уменьшают активность цитохрома P450 и замедляют биотрансформацию лекарственных средств с метаболическим клиренсом.

Блокаторы H₂-рецепторов

Первый блокатор H₂-рецепторов циметидин создал в 1970 г. шотландский фармаколог Джеймс Уайт Блэк. В 1988 г. он получил Нобелевскую премию за открытие β-адреноблокаторов и блокаторов H₂-рецепторов. Циметидин перестали применять из-за выраженных побочных эффектов и способности ингибировать цитохром P450. Применяют ранитидин и в 3-6 раз более эффективный фамотидин.

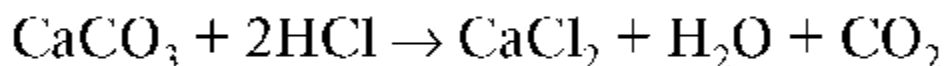
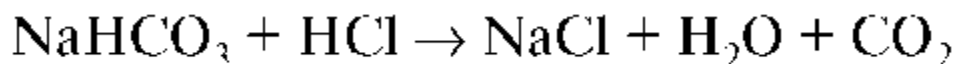
Блокаторы H₂-рецепторов уменьшают преимущественно базальную секрецию желудочного сока, меньше подавляют стимулированную секрецию. При приеме внутрь их биодоступность составляет 40-50%. Связь с белками плазмы - 12-18%. Выводятся в неизменном виде с мочой. Период полуэлиминации ранитидина - 1,7-3 ч, фамотидина - 3-8 ч.

Блокаторы H₂-рецепторов принимают внутрь 1-2 раза в день при язвенной болезни, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, эрозивном эзофагите, для профилактики послеоперационных стрессовых язв и язвенного действия НПВС. Особенно показано их назначение для подавления ночной секреции желудочного сока при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. При кровотечении, вызванном язвой желудка, ранитидин вводят внутримышечно и внутривенно, фамотидин - внутривенно. Побочное действие выражено слабо, препараты могут вызывать головную боль, утомляемость, лейкопению, тромбоцитопению, запор или диарею, кожную сыпь, незначительно ингибируют цитохром P450. Противопоказаны детям до 12 лет, на период лечения прекращают грудное вскармливание.

Антацидные средства

Для уменьшения кислотной агрессии желудочного сока традиционно применяют антацидные средства (от греч. *anti* - против, лат. *acidum* - кислый). Они представляют собой основания и химически нейтрализуют хлористоводородную кислоту желудочного сока. Связывают до 99% ионов водорода, нарушают активацию пепсиногена в пепсин. Антацидные средства отличаются по составу, способности оказывать резорбтивные эффекты, силе и продолжительности действия. Их классифицируют на системные (всасывающиеся) и несистемные (невсасывающиеся) средства.

Способностью всасываться из кишечника в разной степени обладают **натрия гидрокарбонат** (пищевая сода), **магния карбонат** и **кальция карбонат**. Препарат ренни* содержит кальция и магния карбонаты, гевискон* - кальция карбонат, натрия алгинат и натрия гидрокарбонат. Системные антацидные средства оказывают быстрое, но короткое действие. При их взаимодействии с хлористоводородной кислотой образуется углекислый газ:



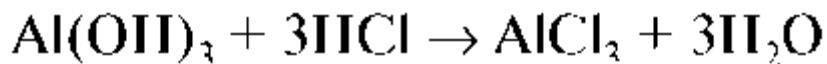
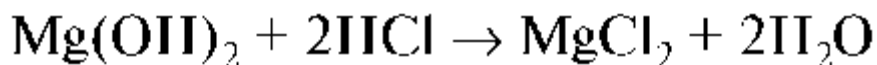
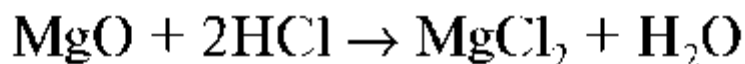
После антацидного эффекта может наступать рикошетная секреция хлористоводородной кислоты. Это нежелательное действие обусловлено образованием углекислого газа. Углекислый газ вызывает растяжение желудка, что раздражает чувствительные окончания блуждающего нерва и вызывает рефлекторное повышение его тонуса. Из синаптических окончаний блуждающего нерва в желудке выделяется ацетилхолин, активирующий M_3 -холинорецепторы обкладочных клеток. Углекислый газ всасывается в кровь и создает опасность метаболического алкалоза.

Прием натрия гидрокарбоната в дозе 2 г увеличивает в плазме содержание ионов натрия в такой же степени, как 1,5 г натрия хлорида. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями возможны повышение АД и усиление отеков.

При взаимодействии кальция карбоната с хлористоводородной кислотой образуются ионы кальция. Они увеличивают секрецию гастрина и прямо активируют секреторную функцию обкладочных клеток. Кальция карбонат может вызывать гиперкальциемию с опасностью кальцификации артерий и почечных канальцев. При его приеме на фоне молочной диеты может развиваться молочно-щелочной синдром Бернетта (заторможенность, головная боль, тошнота, рвота, жажда, полиурия, отложение солей кальция в тканях).

Побочные эффекты ограничивают длительное применение всасывающихся антацидных средств. Их принимают однократно при постпрандиальной изжоге, вызванной погрешностями питания или употреблением алкоголя.

Несистемные антацидные средства - **магния оксид, магния гидроксид, алюминия гидроксид и алюминия фосфат** - нейтрализуют хлористоводородную кислоту в 3-4 раза сильнее натрия гидрокарбоната, не образуют углекислый газ, действуют медленнее и продолжительнее, в течение 2,5-3 ч:



Соединения магния и алюминия уменьшают кислотность желудочного сока до физиологических значений (pH 3-4) и ослабляют агрессивное влияние хлористоводородной кислоты без расстройств пищеварения. Адсорбируют пепсин, желчные кислоты и продукты метаболизма бактерий, препятствуют их цитотоксическому действию на пищевод, желудок и кишечник. Улучшают кровообращение и микроциркуляцию, повышают синтез нейтральных глико-заминогликанов слизи, гастропротективных простагландинов, NO, способствуют фиксации эпителиального фактора роста в зоне язвенного дефекта. Эти эффекты увеличивают регенераторный потенциал слизистой оболочки желудка. Соединения алюминия оказывают обволакивающее действие.

Препараты магния вызывают слабительный эффект, препараты алюминия тормозят перистальтику кишечника. Магний и алюминий почти не всасываются в кровь, их концентрация в плазме повышается только у больных тяжелой почечной недостаточностью.

Магалдрат содержит алюминия и магния гидроксид сульфат в узлах слоистой кристаллической решетки. Быстро нейтрализует хлористоводородную

кислоту желудочного сока за счет связывания протонов водорода сульфатом и гидроксидом поверхностного слоя решетки. При pH более 5 реакция останавливается. Когда кислотность вновь начинает расти, в реакцию нейтрализации включаются компоненты следующих слоев решетки. Магалдрат оказывает гастропротективное влияние, стимулирует регенерацию слизистой оболочки желудка, усиливает действие простагландина E_2 и NO, уменьшает количество G-клеток. Действие сохраняется 2,5-3 ч. Магалдрат выпускают в таблетках для рассасывания в полости рта.

Алмагель* содержит гель алюминия гидроксида (алгедрат), магния оксид и D-сорбит, в состав алмагеля А* добавлен бензокаин. Маалокс* состоит из алюминия и магния гидроксидов.

Несистемные антацидные средства применяют при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, гастрите с повышенной секрецией желудочного сока, панкреатите, для уменьшения ulcerогенного действия НПВС и других лекарственных средств. Назначают через 1-2 ч после еды и на ночь.

Побочные эффекты возникают при длительном приеме несистемных антацидных средств в высоких дозах. Они могут нарушать всасывание фолиевой кислоты, фосфатов и ионов калия. Соединения алюминия повышают выведение ионов кальция, при резорбтивном действии у больных почечной недостаточностью создают опасность остеопороза, энцефалопатии и миопатии. Между приемом несистемных антацидных средств и других лекарств необходим перерыв не менее 2 ч. Противопоказаны при заболеваниях почек.

ГАСТРОПРОТЕКТИВНЫЕ СРЕДСТВА

Гастропротективные средства защищают слизистую оболочку желудка от действия хлороводородной кислоты, пепсина желудочного сока и других повреждающих факторов. Как уже упоминалось, гастропротективным эффектом обладают многие лекарственные средства, уменьшающие кислотность желудочного сока.

Висмута трикалия дицитрат представляет собой коллоидную суспензию, под влиянием хлороводородной кислоты желудочного сока образуется белый осадок висмута оксихлорида и цитрата. Эти вещества связывают в хелатные комплексы гликопротеины некротических тканей на слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Язвенный дефект покрывается защитной пленкой из гликопротеиновых полимеров. Висмута трикалия дицитрат инактивирует пепсин, увеличивает продукцию простагландинов, защищает от протеолиза эпидермальный фактор роста, улучшает регенерацию и кровоток в слизистой оболочке желудка, связывает желчные кислоты.

Висмута трикалия дицитрат оказывает губительное влияние на *Helicobacter pylori*: повреждает клеточную стенку бактерий, нарушает их адгезию к эпителию, вызывает свободнорадикальное окисление белков цитоплазмы, ингибирует ферменты основных путей метаболизма. Резистентность *Helicobacter pylori* к действию висмута трикалия дицитрата не формируется.

Висмута трикалия дицитрат принимают внутрь при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрите, синдроме раздраженного кишечника, функциональной диспепсии. Может окрашивать кал в черный цвет из-за образования висмута сульфата, в редких случаях при длительном приеме в высоких дозах вызывает висмутовую энцефалопатию.

Сукральфат состоит из сульфатированного сахара сукрозы и полиалюминиевого оксида в форме вязкого желто-белого геля. В кислой среде желудочного сока полимеризуется с образованием клейкого слоя, покрывающего язвенный дефект. Вяжущее действие сохраняется в двенадцатиперстной кишке. Назначают внутрь при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, для профилактики стрессовых язв.

Оба гастропротектора не комбинируют с антисекреторными средствами, так как защитный слой на язве образуется только в присутствии хлороводородной кислоты.

Рибамипид в желудке стимулирует образование нейтральной слизи, синтез простагландина E_2 и простагличина, улучшает кровоток и микроциркуляцию, проявляет свойства антиоксиданта, тормозит продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов. Всасывается в кровь, выводится с мочой в неизмененном виде. Период полувыведения - около 10 ч. Принимают внутрь при язвенной болезни, эрозивном гастрите, для профилактики ulcerогенного действия НПВС. Побочное действие - головная боль, астения, диарея, лейкопения.

противорвотные средства

Сложнорефлекторный акт рвоты регулирует рвотный центр, расположенный в ретикулярной формации продолговатого мозга. Он связан с хеморецепторной триггерной зоной, ядром солитарного тракта блуждающего нерва и мозжечком. Триггерная зона не защищена ГЭБ и реагирует на появление

в плазме и ликворе токсинов в малых концентрациях. Ядро солитарного тракта проводит в рвотный центр потенциалы действия, поступающие из желудка по афферентным волокнам блуждающего нерва. Мозжечок передает в рвотный центр вестибулярные раздражения. Функции рвотного центра находятся под контролем коры больших полушарий, тошнота и рвота могут сопровождать тревогу и страх.

Рвота развивается при активации рецепторов головного мозга и афферентных волокон блуждающего нерва (табл. 48.1).

Таблица 48.1. Рецепторы, участвующие в развитии рвоты

Структуры, регулирующие активность рвотного центра	Рецепторы
Триггерная зона	D ₂ -рецепторы, 5-HT ₃ -рецепторы, м ₁ -холинорецепторы, NK ₁ -рецепторы, опиоидные μ -рецепторы
Ядро солитарного тракта блуждающего нерва	D ₂ -рецепторы, 5-HT ₃ -рецепторы, м ₁ -холинорецепторы, H ₁ -рецепторы
Вестибулярные центры	H ₁ -рецепторы, м ₁ -холинорецепторы
Афферентные волокна блуждающего нерва	5-HT ₃ -рецепторы, NK ₁ -рецепторы

Блокаторы D₂-рецепторов

Метаботропные D₂-рецепторы ингибируют аденилатциклазу и тормозят синтез цАМФ. Производное бензамида **метоклопрамид** блокирует D₂-рецепторы триггерной зоны и ядра солитарного тракта, в больших дозах также блокирует 5-HT₃-рецепторы; в интрамуральных ганглиях блуждающего нерва повышает выделение ацетилхолина, так как ослабляет тормозящее влияние медиаторов вставочных нейронов - дофамина и NO.

Метоклопрамид подавляет тошноту и рвоту, усиливает координированные сокращения гладких мышц желудка и тонкой кишки, пропульсивную перистальтику, повышает тонус нижнего сфинктера пищевода и мышц желчного пузыря, расслабляет сфинктер Одди.

Быстро всасывается из кишечника, проникает через ГЭБ. Подвергается пресистемной элиминации, что уменьшает биодоступность до 73%, в печени образует глюкурониды и сульфаты. Конъюгаты выводятся с мочой. Период полуэлиминации - 4-6 ч (табл. 48.2).

Метоклопрамид принимают внутрь, вводят внутримышечно и внутривенно при тошноте и рвоте, вызванных заболеваниями желудка и тонкой кишки, рвоте в послеоперационном периоде, дискинезии желчевыводящих путей, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, отсроченной рвоте на фоне химиотерапии злокачественных опухолей. Курс лечения ограничивают 5 днями из-за опасности побочных эффектов. Не устраняет тошноту и рвоту вестибулярного происхождения.

Метоклопрамид, подобно антипсихотическим средствам, может вызывать экстрапирамидные нарушения. Механизм этого побочного эффекта - блокада D₂-рецепторов стриатума. При внутривенном вливании метоклопрамида может внезапно развиваться дистония скелетных мышц, при длительном лечении появляются симптомы паркинсонизма. У больных пожилого возраста и при почечной недостаточности регулярный прием метоклопрамида создает опасность необратимой поздней дискинезии. Метоклопрамид повышает секрецию пролактина, так как блокирует D₂-рецепторы гипоталамуса. У новорожденных при введении метоклопрамида описаны случаи метгемоглобинемии.

Метоклопрамид противопоказан при стенозе пилорического отдела желудка, механической непроходимости кишечника, желудочном и кишечном кровотечении, эпилепсии, болезни Паркинсона и других экстрапирамидных нарушениях, феохромоцитоме, опухолях, выделяющих пролактин, в I триместре беременности, детям до 14 лет. Его отменяют после операций на пищеварительном тракте, чтобы интенсивная перистальтика не препятствовала заживлению. Не комбинируют с антипсихотическими средствами. На время приема метоклопрамида прекращают грудное вскармливание.

Домперидон из-за высокой молекулярной массы и низкой липофильности плохо проникает в головной мозг. Селективно блокирует D₂-рецепторы триггерной зоны рвотного центра, не защищенной ГЭБ. Усиливает перистальтику желудка и кишечника. Биодоступность домперидона при приеме внутрь составляет всего 15% из-за выраженной пресистемной элиминации. Применяют при тошноте, рвоте, нарушениях перистальтики желудка и кишечника.

Таблица 48.2. Сравнительная характеристика противорвотных средств

Лекарственное средство	Механизм действия	Биодоступность при приеме внутрь, %	Связь с белками плазмы, %	Метаболизм в печени	Период полужизни, ч	Пути введения
Блокаторы D₂-рецепторов						
Метоклопрамид	Блокада D ₂ -рецепторов и 5-HT ₃ -рецепторов	73	13-30	Глюкуронирование, сульфу-тирование	3-6	Внутрь, внутримышечно, внутривенно
Домперидон	Селективная блокада D ₂ -рецепторов	15	90	Окисление изоферментом 3A4	7-9	Внутрь
Итоприд	Блокада D ₂ -рецепторов, ингибирование ацетилхолин-эстеразы	60	96	Окисление флавинозависимой монооксигеназой	9	Внутрь
Блокаторы 5-HT₃-рецепторов						
Ондансетрон	Блокада 5-HT ₃ -рецепторов и в меньшей степени 5-HT ₄ -рецепторов	60	70-76	Окисление изоферментом 3A4, глюкуронирование, сульфатирование	3-4	Внутрь, внутримышечно, внутривенно
Гранисетрон	Селективная блокада 5-HT ₃ -рецепторов	60	65	Такой же	5-9	Внутрь, внутривенно
Трописетрон	Селективная блокада 5-HT ₃ -рецепторов	95	71	Такой же	8	Внутрь, внутривенно
Блокаторы NK₁-рецепторов						
Апрепитант	Селективная блокада NK ₁ -рецепторов	60-65	95	Окисление изоферментами 3A4, 1A2 и 2C19	9-13	Внутрь
Блокаторы H₁-рецепторов						
Дименгидринат	Блокада H ₁ рецепторов и м-холинорецепторов	95	70	Дифенгидрамин конъюгирует с глюкуроновой кислотой	3,5	Внутрь

Не вызывает экстрапирамидных нарушений, но повышает секрецию пролактина. Домперидон, блокируя калиевые каналы сердца, удлиняет ЭРП желудочков и может вызывать аритмию.

Безопасный прием препарата ограничен 7 днями. Противопоказан людям старше 60 лет и при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Итоприд оказывает комбинированное действие - блокирует D₂-рецепторы триггерной зоны рвотного центра и ингибирует ацетилхолинэстеразу с накоплением в периферических синапсах ацетилхолина. Подавляет тошноту и рвоту, усиливает пропульсивную перистальтику пищевода, желудка и кишечника. Не проникает через ГЭБ. Биодоступность при приеме внутрь - 60%, связь с белками плазмы - 96%. Окисляется флавиновзависимой монооксигеназой и не влияет на активность изоферментов цитохрома P450. Период полуэлиминации - 9 ч (см. табл. 48.2).

Итоприд принимают внутрь при функциональной диспепсии, тошноте и рвоте, боли в желудке. Побочное действие проявляется головной болью, ин-сомнией, тремором, диспепсическими нарушениями, желтухой, тромбоцитопенией, лейкопенией, аллергическими реакциями. Противопоказан при кровотечении из желудка и кишечника, их непроходимости, перфорации, беременности, грудном вскармливании, детям до 16 лет.

Блокаторы 5-HT₃-рецепторов

Ионотропные 5-HT₃-рецепторы повышают вход в нейроны ионов натрия и кальция и вызывают деполяризацию мембраны. Они локализованы в триггерной зоне, ядре солитарного тракта и афферентных волокнах блуждающего нерва. **Ондансетрон, гранисетрон и трописетрон** стойко блокируют 5-HT₃-рецепторы по конкурентному механизму с серотином. Их противорвотное действие длительно сохраняется после элиминации.

Блокаторы 5-HT₃-рецепторов хорошо всасываются из кишечника, окисляются изоферментами цитохрома P450, конъюгируют с глюкуроновой и серной кислотами. Неактивные продукты выводятся с мочой. Период полуэлиминации - 3-6 ч (см. табл. 48.2).

Средства этой группы принимают внутрь, вливают в вену при рвоте в послеоперационном периоде, тошноте и рвоте, вызванных химиотерапией¹ и лучевой терапией злокачественных опухолей. Переносится хорошо, но могут вызвать запор или диарею, головную боль, слабость, в редких случаях возможны брадикардия, аритмия, артериальная гипотензия. Противопоказаны в I триместре беременности, при грудном вскармливании, детям.

Блокаторы NK₁-рецепторов

Метаботропные NK₁-рецепторы активируются субстанцией P, в меньшей степени - нейрокининами A и B. При участии G-белка повышают продукцию ИФ₃ и ДАГ, локализованы в триггерной зоне и афферентных волокнах

¹ Противоопухолевые цитостатики повышают выделение серотонина из энтерохромаффино-подобных клеток.

блуждающего нерва, идущих к ядру солитарного тракта. Блокатор NK₁-рецепторов **апрепитант** купирует раннюю рвоту (в течение первых 24 ч) после введения противоопухолевых средств и отсроченную рвоту на 2-5-е сутки противоопухолевой терапии. Блокаторы 5-HT₃-рецепторов при отсроченной рвоте менее эффективны. Апрепитант принимают внутрь. Он может вызывать головокружение, головную боль, слабость, икоту, анорексию, диарею или запор. Противопоказан при печеночной недостаточности, беременности, грудном вскармливании, людям моложе 18 лет.

Пролекарство **фосапрепитант** создан для внутривенного введения. Превращается в апрепитант во многих тканях.

Блокаторы H₁-рецепторов

Метаботропные H₁-рецепторы повышают продукцию ИФ₃ и ДАГ, находятся в мозжечке и ядре солитарного тракта. Антигистаминное средство **димен-гидринат** состоит из равных количеств дифенгидрамина и 8-хлортеофиллина, блокирует H₁-рецепторы и м-холинорецепторы вестибулярных центров. Принимают внутрь при воздушной и морской болезни. Побочное действие - слабость, сонливость, анорексия, сухость во рту. Противопоказан при бронхиальной астме, эпилепсии, беременности, детям до 2 лет.

АНТИДИАРЕЙНЫЕ СРЕДСТВА

Производное фенилпиперидина **лоперамид** активирует опиоидные μ -рецепторы в нервных сплетениях и гладких мышцах кишечника, не проникает в ЦНС. Замедляет пропульсивную перистальтику кишечника, повышает тонус анального сфинктера, тормозит секрецию и увеличивает всасывание ионов и воды в кишечнике. По влиянию на кишечник в 40-50 раз превосходит морфин. Задерживает всасывание иммуноглобулинов в кишечнике, тормозит размножение патогенных бактерий. Ослабляет сокращения желчного пузыря. Не уменьшает абдоминальную боль, может даже усиливать ночные приступы боли при синдроме раздраженного кишечника.

При приеме внутрь в системный кровоток поступает всего 0,3% дозы лоперамида. Он подвергается пресистемной элиминации и является субстратом гликопротеина Р в энтероцитах и ГЭБ. Лоперамид принимают внутрь и рассасывают в полости рта при острой и хронической неинфекционной диарее различной этиологии, включая диарею путешественников и диарею, спровоцированную физической нагрузкой, стрессом, хирургической операцией на кишечнике, лучевой терапией и химиотерапией опухолей. При инфекционной диарее комбинируют с противомикробными средствами. Если через 48 ч диарея не прекратилась, лоперамид отменяют и переходят на другое лечение. Побочные эффекты возникают редко. При передозировке возможны угнетение ЦНС и паралитическая непроходимость кишечника. Противопоказан при непроходимости кишечника, язвенном колите в стадии обострения, псевдомембранозном колите, грудном вскармливании, в I триместре беременности, детям до 2 лет.

Рацекадотрил преобразуется в тонкой кишке в активный метаболит - ингибитор энкефалиназы тиюфан. В тонкой кишке накапливаются энкефалины, тормозящие избыточную секрецию воды и электролитов, вызванную токсинами или воспалением. Не влияет на базальную секрецию кишечного сока и перистальтику. Рацекадотрил принимают внутрь для купирования острой диареи у взрослых. Может вызывать головную боль, аллергические реакции. Не назначают при беременности, людям моложе 18 лет.

Смектит диоктаэдрический - двойной алюмосиликат, в желудке и кишечнике устанавливает поливалентные связи с гликопротеинами слизи, улучшает защитную функцию слизистого барьера, оказывает противовоспалительное действие. Адсорбирует в кишечнике токсины, бактерии и вирусы. Купирует абдоминальную боль. Принимают внутрь в суспензии при острой и хронической диарее. Противопоказан при непроходимости кишечника.

МИОТРОПНЫЕ СПАЗМОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Миотропные спазмолитические средства расслабляют гладкие мышцы за счет прямого влияния на их ионные каналы, циторецепторы и ферменты без воздействия на синаптическую передачу и функции медиаторов.

Фенилэтиламинное производное резерпина **мебеверин** блокирует натриевые каналы гладких мышц кишечника и препятствует деполяризации их мембраны. Обладает свойствами местного анестетика. Ослабляет усиленную перистальтику, но не вызывает атонию кишечника. Купирует спастическую абдоминальную боль. Принимают внутрь при синдроме раздраженного кишечника.

Пинаверия бромид - четвертичное аммониевое основание, блокирует вход ионов кальция в гладкие мышцы кишечника по каналам L-типа, расслабляет гладкие мышцы и тормозит перистальтику. **Тримебутин** - агонист опиоидных μ -, κ - и δ -рецепторов в гладких мышцах, подслизистом и межмышечном сплетениях кишечника. При спазме гладких мышц и усиленной перистальтике оказывает спазмолитическое действие, при ослабленной моторике кишечника проявляет свойства прокинетики. Оба средства повышают порог восприятия боли. Их принимают внутрь при синдроме раздраженного кишечника, функциональных расстройствах кишечника и желчевыводящих путей.

Наиболее популярный миотропный спазмолитик - производное изо-хинолина **дротаверин**. Он ингибирует изофермент IV фосфодиэстеразы и задерживает инактивацию цАМФ. Этот циклический

нуклеотид повышает депонирование ионов кальция в саркоплазматическом ретикулуме. Дротаверин расслабляет гладкие мышцы желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих и мочевыводящих путей.

Дротаверин полностью всасывается из кишечника. Связь с белками плазмы - 95-98%. Выводится с мочой, в меньшем количестве - с желчью. Период полуэлиминации - 2-4 ч. Применяют при почечной и желчной колике, холецистите, спазме привратника желудка, спазме кишечника, угрозе выкидыша и преждевременных родов. Принимают внутрь, при острых состояниях вводят внутримышечно и внутривенно.

Побочное действие дротаверина ограничивается головокружением, головной болью, умеренным снижением АД, тошнотой, запором. При внутривенном вливании может вызывать сосудистый коллапс и аритмию. Противопоказан при тяжелых формах ХСН, атриовентрикулярной блокаде II-III степеней, почечной, печеночной недостаточности, грудном вскармливании.

СЛАБИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Слабительные средства ускоряют выведение содержимого кишечника при запорах. Их назначение оправдано при невозможности нормализовать перистальтику потреблением клетчатки и жидкостей и увеличением физической активности. По механизму действия выделяют несколько групп слабительных средств:

- средства, повышающие осмотическое давление в кишечнике, - магния сульфат, натрия сульфат, макрогол, лактулоза;

- гидрофильные коллоиды, увеличивающие объем кишечного содержимого, - подорожника овального семян оболочка;

- слабительные средства с раздражающим действием - клещевины обыкновенной семян масло, фитопрепараты, содержащие антрагликозиды, бисакодил, натрия пикосульфат.

Слабительные средства принимают внутрь и реже вводят ректально. Они задерживают всасывание в кровь ионов и воды и повышают объем содержимого кишечника. Это сопровождается раздражением механорецепторов - чувствительных окончаний блуждающего нерва. Тонус блуждающего нерва рефлекторно повышается, из его постганглионарных волокон выделяется ацетилхолин, активирующий M_3 -холинорецепторы гладких мышц кишечника. Магния, натрия сульфаты и клещевины обыкновенной семян масло усиливают перистальтику тонкой и толстой кишки, другие слабительные средства - только толстой кишки.

Солевые слабительные средства **магния сульфат** и **натрия сульфат** диссоциируют в кишечнике на ионы Mg^{2+} , Na^+ и SO_4^{2-} . Ионы не всасываются в кровь и повышают осмотическое давление в просвете кишечника, что задерживает всасывание воды. Увеличенный объем содержимого кишечника раздражает механорецепторы блуждающего нерва. Солевые слабительные средства также повышают выделение стимулятора перистальтики - холецистокинина. Нарушают всасывание в кровь растворенных в воде токсинов. Магния и натрия сульфаты применяют при остром запоре и отравлениях. Для усиления осмотического эффекта запивают 1-2 стаканами воды. Слабительное действие наступает через 4-6 ч.

Макрогол представляет собой высокомолекулярный полимер полиэтилен-гликоля, не всасывается из кишечника. Повышает осмотическое давление в просвете кишечника и удерживает молекулы воды при помощи водородных связей. Принимают в водном растворе в дозах 10-20 г в сутки для очищения толстой кишки перед хирургическими операциями, эндоскопическим и рентгенологическим исследованием. Слабительный эффект наступает через

24-48 ч. Побочные эффекты макрогола - тошнота, боль в животе, нарушения электролитного баланса, обезвоживание.

Синтетический дисахарид **лактолоза** состоит из галактозы и фруктозы, гидролизуются бактериями толстой кишки с освобождением низкомолекулярных органических кислот, действующих по осмотическому типу. Обеспечивает субстратами окисления эпителий кишечника, улучшает всасывание ионов кальция и фосфатов, создает в кишечнике кислую среду, благоприятную для

размножения нормальной микрофлоры. Принимают в сиропе при запоре, слабительный эффект наступает через 24-48 ч. При печеночной энцефалопатии лактулоза уменьшает токсическое действие аммиака, так как в кислой среде нарушается всасывание аммиака и ускоряется его превращение в полярные ионы аммония.

При гидролизе в толстой кишке дисахарида **лактитола** образуется мощный стимулятор перистальтики пропионовая кислота.

Гидрофильные волокна **подорожника овального семян оболочки** (*Plantago ovata*) удерживают воду в просвете толстой кишки и рефлекторно усиливают перистальтику. Применяют при запорах, в том числе у пациентов с синдромом раздраженного кишечника.

Слабительные средства, раздражающие окончания блуждающего нерва в кишечнике, вызывают местное воспаление при участии простагландинов и NO.

Клещевины обыкновенной семян масло (касторовое масло*) получают из семян травянистого растения клещевины (*Ricinus communis*)¹. В двенадцатиперстной кишке липаза сока поджелудочной железы и желез кишечника гидролизует масло с образованием рициноловой кислоты и глицерина. Рициноловая кислота раздражает чувствительные окончания блуждающего нерва, тормозит всасывание ионов и воды в кишечнике. Глицерин удерживает воду и облегчает скольжение химуса и каловых масс на протяжении кишечника. Клещевины обыкновенной семян масло принимают внутрь в дозах 15-30 г при острых запорах и подготовке больных к диагностическим процедурам и хирургическим операциям. Слабительное действие развивается через 2-6 ч. Противопоказано при беременности (усиливает сокращения матки) и отравлениях жирорастворимыми веществами из-за опасности их резорбтивного действия.

Сенны остролистной листья (*Senna alexandrina*) и **крушины ольховидной кора** (*Frangula alnus*) содержат антрагликозиды. Действующие вещества листьев и плодов сенны - сеннозиды А и В, коры крушины - барбалоин и хризало-ин. После приема внутрь антрагликозиды достигают толстой кишки, где под влиянием бактериальных ферментов гидролизуются с выделением агликонов. Агликоны раздражают афферентные окончания блуждающего нерва и задерживают всасывание ионов и воды. Слабительный эффект наступает через 8-12 ч. Принимают перед сном при хронических запорах.

Синтетические аналоги растительных средств **бисакодил** и **натрия пикосуль-фат** превращаются в производные дифенила под влиянием ферментов толстой

¹ В клещевине присутствует белковый токсин рицин, содержащий N-гликозидазу в цепи А. Этот фермент за минуту разрушает 1500 рибосом в клетках. Полностью блокирует синтез белка. Рицин чрезвычайно токсичен, его летальная доза для человека составляет 0,3 мг/кг. При производстве клещевины обыкновенной семян масла рицин в него не попадает.

кишки и бактерий. Активные метаболиты раздражают нервные окончания и как ингибиторы Na⁺, K⁺-зависимой АТФазы нарушают всасывание ионов и воды. При хроническом запоре бисакодил назначают внутрь (эффект через 6-8 ч) и ректально (действие через 1 ч), натрия пикосульфат принимают внутрь (действие через 8-12 ч).

Серьезную проблему представляет привыкание к слабительным средствам из-за уменьшения чувствительности нервных окончаний блуждающего нерва в кишечнике. Слабительные средства не рекомендуют принимать постоянно. Они могут вызывать обратимый псевдомеланоз толстой кишки - появление макрофагов, переполненных бурно-черным пигментом, в редких случаях вызывают атонию толстой кишки, атрофию гладких мышц и гибель интрамуральных нейронов.

Длительный прием слабительных средств сопровождается значительной потерей ионов и воды. При дефиците ионов натрия повышается секреция альдостерона с развитием гипокалиемии. Уменьшается активирующее влияние K⁺ на выделение ацетилхолина из окончаний блуждающего нерва в кишечнике, возможно ослабление перистальтики. Комплекс побочных эффектов слабительных средств получил название «лаксативная болезнь».

ЖЕЛЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА

Основными компонентами желчи являются вещества стероидного строения - желчные кислоты. В печени холестерин при участии 7 α -гидроксилазы (изофермент 7A1 цитохрома P450) окисляется в первичные желчные кислоты - холевую и хенодезоксихолевую. Первичные желчные кислоты конъюгируют с глицином и таурином и с помощью транспортера BSEP (англ. bile salt export pump - насос для выведения желчных кислот) секретируются в желчь. Затем по желчным протокам поступают в тонкую кишку. Ферменты кишечных бактерий гидролизуют конъюгаты первичных желчных кислот и дегидрокси-лируют их во вторичные желчные кислоты - дезоксихолевую, литохолевую и 7-кетолитохолевую. 7-Кетолитохолевая кислота превращается в третичную урсодезоксихолевую. В желчи наибольшее количество (95%) составляют холевая, дезоксихолевая и хенодезоксихолевая кислоты, меньшую часть - литохолевая, 7-кетолитохолевая и урсодезоксихолевая кислоты. В энтерогепатической циркуляции участвует 95-97% молекул желчных кислот.

Желчные кислоты в тонкой кишке эмульгируют жиры и повышают их доступность для гидролиза липазой. Увеличивают всасывание жирных кислот и жирорастворимых витаминов, усиливают перистальтику кишечника, выводят из организма излишек холестерина.

Желчегонные средства разделяют на две группы.

- Средства, повышающие образование желчи (холеретики):
 - препараты желчных кислот и средства, содержащие желчь;
 - растительные средства, содержащие флавоноиды.
- Средства, способствующие выведению желчи:
 - холецистокинетики (холагога);
 - холеспазмолитики.

Средства, повышающие образование желчи (холеретики)

Сухая желчь домашних животных, содержащая холевую и хенодезоксихолевую кислоты, входит в состав препаратов **аллохол*** и **холензим***. Желчные кислоты хорошо всасываются из кишечника, поступают по воротной вене в печень, конъюгируют с глицином и таурином и секретируются в желчь. Повышают в желчных протоках осмотическое давление, что вызывает переход воды из синусоидных капилляров печени в желчь. Таким механизмом препараты желчи увеличивают количество желчных кислот в желчи и ее объем. Их применяют при хроническом гепатите, холангите, некалькулезном хроническом холецистите. Противопоказаны при остром панкреатите, остром гепатите, желчнокаменной болезни.

Урсодезоксихолевая кислота - третичная гидрофильная желчная кислота, образуется в кишечнике в реакции дегидроксилирования 7-кетолитохолевой кислоты, составляет 1-3% общего количества желчных кислот. Впервые обнаружена в желчи гималайского медведя (название от лат. *ursus* - медведь), в традиционной китайской медицине целебные свойства медвежьей желчи были известны за 2000 до н.э.

Синтетическая **урсодезоксихолевая кислота** оказывает выраженное холе-ретическое действие. При курсовом применении ее содержание в желчи достигает 60%, при этом количество гидрофобных желчных кислот (холевой, дезоксихолевой и литохолевой) становится меньше. Препятствует апоптозу гепатоцитов, так как ослабляет детергентное действие гидрофобных желчных кислот, уменьшает освобождение ионов кальция, кальцийзависимый выход цитохрома С из митохондрий и активацию каспаз. Тормозит продукцию ФНО α , интерферона γ , интерлейкинов-1, -2, -4, -6, синтез иммуноглобулинов. Нарушает всасывание холестерина в кишечнике, его синтез и экскрецию в желчь. Образует жидкие кристаллы с молекулами моногидрата холестерина и уменьшает литогенность желчи.

Биодоступность урсодезоксихолевой кислоты - 60-80%, в плазме она связана с альбуминами и липопротеинами, превращается в кишечнике в 7-кето-литохолевую и литохолевую кислоты. Период полуэлиминации удлинён до 3-5 сут из-за энтерогепатической циркуляции. Выводится с желчью, при холестазае - также с мочой.

Урсодезоксихолевую кислоту принимают внутрь для растворения холестериновых желчных камней размером меньше 15 мм, при первичном билиарном циррозе печени, первичном склерозирующем холангите, алкогольной и неалкогольной болезни печени, внутрипеченочном холестаза беременных. При билиарном дуоденогастроэзофагеальном рефлюксе образует мицеллы с желчными кислотами и защищает эпителий пищевода и желудка от их повреждающего действия. Побочные эффекты урсодезоксихолевой кислоты - тошнота, диарея, кальцинирование желчных камней, повышение в крови активности ферментов печени. Противопоказана при обнаружении в желчном пузыре рентгеноконтрастных камней, остром холецистите, циррозе печени, тяжелых заболеваниях почек.

Растительные желчегонные средства - **бессмертника песчаного цветков сумма флавоноидов** (*Helichrysum arenarium*), **пижмы обыкновенной цветки** (*Tanacetum*

vulgare), **кукурузы столбики с рыльцами** (*Zea mays*) - содержат флавоноиды с выраженным антиоксидантным эффектом. Флавоноиды ослабляют активированное при заболеваниях печени перекисное окисление липидов в гепа-тоцитах, защищают цитохром P450 от деструкции свободными радикалами, улучшают биоэнергетику желчеобразования и стимулируют синтез желчных кислот. Улучшают отток желчи, оказывают спазмолитическое, противовоспалительное и противомикробное действие, уменьшают содержание холестерина в плазме. Принимают внутрь при хроническом холецистите и дискинезии желчевыводящих путей.

Средства, способствующие выведению желчи

Выведение желчи из желчного пузыря облегчает холецистокинетик **магния сульфат**. Его раствор вливают через зонд в двенадцатиперстную кишку. Ионы Mg^{2+} и SO_4^{2-} не всасываются и увеличивают осмотическое давление в просвете тонкой кишки, что рефлекторно повышает активность блуждающего нерва и вызывает секрецию холецистокинина. Желчный пузырь сокращается, сфинктер Одди расслабляется. Магния сульфат применяют с диагностической целью.

Холеспазмолитическое действие оказывают м-холиноблокаторы атропин, платифиллин, метоциния йодид, миотропный спазмолитик дротаверин. Эти средства применяют при желчной колике.

ГЕПАТОПРОТЕКТИВНЫЕ СРЕДСТВА

Гепатопротективные средства восстанавливают функции и метаболизм ге-патоцитов при патологии печени. Большинство гепатопротекторов являются антиоксидантами: тормозят свободнорадикальные реакции окисления, перекисное окисление мембранных липидов и потенцируют действие эндогенных антиоксидантов. В гепатоцитах улучшают биоэнергетику, усиливают синтез белка, фосфолипидов и репаративные процессы, препятствуют выходу ферментов лизосом. Под влиянием гепатопротекторов нормализуется активность цитохрома P450 и ферментов конъюгации, восстанавливается антитоксическая функция печени, ускоряется экскреция билирубина в желчь. Гепатопротекторы уменьшают синтез коллагена и гликозаминогликанов в печени и препятствуют переходу гепатита в хроническую форму.

Расторопши пятнистой плодов экстракт (*Silybum marianum*) содержит фла-волигнаны, объединенные названием силимарин. Он обладает выраженными антиоксидантными свойствами, улучшает функции мембраносвязанных ферментов, циторецепторов, гликопротеина Р и транспортеров желчных кислот, активизирует регенерацию печени, повышает глюкуронирование и экскрецию билирубина. Препятствует продукции ФНО α , ядерного фактора κB (англ. receptor for activating nuclear factor κB), блокирует липооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты и образование лейкотриенов. Тормозит репродукцию вируса гепатита С.

При приеме внутрь расторопши пятнистой плодов экстракта из кишечника всасывается 35-45% силимарина. В печени силимарин окисляется изо-

ферментом 2C8 цитохрома P450. Метаболиты конъюгируют с глюкуроновой и серной кислотами и выводятся с желчью. Глюкурониды участвуют в энтероге-патической циркуляции. Период полужизни составляет 6 ч.

Адеметионин - синтетический препарат S-аденозил-L-метионина, донатора метильных групп для синтеза белков и фосфолипидов печени. Метаболит адеметионина цистеин участвует в синтезе коэнзима А, глутатиона и таурина. Адеметионин восстанавливает состав фосфолипидов в мембранах

гепатоцитов, активирует регенерацию и антитоксическую функцию печени, повышает конъюгацию желчных кислот с сульфатом и таурином и выведение конъюгатов в желчь. Нормализует обмен катехоламинов головного мозга и оказывает тимоаналептическое действие.

Биодоступность адеметионина - 5% из-за выраженной пресистемной элиминации, связь с белками плазмы низкая. Проникает в головной мозг. В печени превращается в гомоцистеин и аденозин, которые могут ресинтезироваться в адеметионин. Период полуэлиминации - 1,5-2 ч.

Фосфолипиды (эссенциале форте Н*) содержат 30-70% фосфатидилхолина соевых бобов, обогащенного полиеновыми (эссенциальными) жирными кислотами. Фосфатидилхолин сои идентичен этому основному фосфолипиду мембран клеток человека. Встраивается в мембраны гепатоцитов и замещает поврежденные фосфолипиды. Нормализует функции связанных с мембраной ферментов, циторецепторов и транспортеров. Как структурный антиоксидант препятствует проникновению в мембрану свободных радикалов. Повышает включение холестерина в ЛПВП, уменьшает литогенность желчи.

В кишечнике 80% молекул фосфатидилхолина подвергается липолизу с образованием 1-аллилизифосфатидилхолина, холина и жирных кислот. В энтероцитах эти вещества ресинтезируются в нативный фосфатидилхолин. В плазме он транспортируется в составе липопротеинов. В печени фосфатидилхолин гидролизует фосфолипазы. Период полуэлиминации - 60-70 ч.

Гепатопротектор **фосфолипиды + глицирризиновая кислота** (фосфоглив*) содержит фосфатидилхолин и тринатриевую соль глицирризиновой кислоты (тритерпеновый сапонин солодки голой - *Glycyrrhiza glabra*). Глицирризиновая кислота оказывает гепатопротективное, противовоспалительное и противовирусное действие. Повышает синтез интерферонов, активирует естественные киллеры и фагоцитоз в макрофагах печени.

Гепатопротективные средства применяют при алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени, для профилактики гепатотоксического действия лекарственных средств и экологических факторов. Адеметионин показан при внутрипеченочном холестазе, бескаменном холецистите, печеночной энцефалопатии, депрессии. Фосфолипиды + глицирризиновую кислоту применяют при вирусном гепатите. Гепатопротекторы принимают внутрь, адеметионин также вводят внутримышечно и внутривенно, фосфолипиды и фосфолипиды + глицирризиновую кислоту вливают внутривенно.

Гепатопротекторы иногда вызывают диарею. Побочные эффекты адеметионина - головная боль, тревога, инсомния. Глицирризиновая кислота оказывает минералокортикоидное действие и может вызывать гипокалиемию, задержку ионов натрия и воды с развитием отеков и повышением АД.

ПРЕПАРАТЫ ФЕРМЕНТОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Препараты ферментов поджелудочной железы применяют для заместительной терапии. В их состав входит **панкреатин** - порошок из поджелудочной железы свиней, содержащий липазу, амилазу и протеазу. Таблетки и капсулы покрыты кислотоустойчивой оболочкой для защиты ферментов от инактивации в кислой среде желудочного сока. Ферменты освобождаются в тонкой кишке и участвуют в пищеварении. Препараты дозируют по содержанию липазы.

При хроническом панкреатите нарушается секреция бикарбоната в двенадцатиперстную кишку, что повышает кислотность кишечного сока. Для эффективного действия панкреатин комбинируют с лекарственными средствами, тормозящими секреторную функцию желез желудка.

Ферментные препараты уменьшают абдоминальную боль при хроническом панкреатите, если болевой синдром обусловлен гиперстимуляцией поджелудочной железы и ростом объема панкреатического сока. Их применяют после резекции поджелудочной железы и желудка, при хроническом панкреатите, раке поджелудочной железы, энтероколите, синдроме раздраженного кишечника с диареей, погрешностях в диете. Принимают внутрь во время или сразу после еды. Противопоказаны при остром панкреатите. Ферменты комбинируют с компонентами желчи и гемицеллюлазой (фестал*, энзистал*), диметиком (панкреофлат*). Гемицеллюлаза гидролизует клетчатку пищи. Диметикон уменьшает поверхностное натяжение пузырьков газа в кишечнике, пузырьки лопаются, газ всасывается, в результате прекращается метеоризм.

Глава 49 АНТИАГРЕГАНТЫ

Для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний применяют лекарственные средства, способные предотвращать образование тромбов в сосудистом русле или растворять уже образовавшиеся тромбы.

Физиологический гемостаз состоит из последовательных процессов:

- ▶ локальный спазм сосудов ограничивает первоначальную кровопотерю и ведет к накоплению тромбоцитов и плазменных факторов свертывания в месте повреждения сосудистой стенки;
- ▶ адгезия и агрегация тромбоцитов способствуют образованию тромбоцитарного тромба;
- ▶ активация факторов свертывания крови сопровождается формированием фибринового тромба;
- ▶ посредством механизмов фибринолиза из просвета сосудов удаляются тромботические массы и восстанавливается кровоток.

Противосвертывающие средства спасли жизнь миллионам людей, хотя полностью не ликвидировали проблему инфаркта миокарда, мозгового инсульта и других тромботических состояний. Серьезной проблемой антитромботической терапии остается высокий риск кровотечения. К сожалению, чем выше эффективность препарата, тем чаще он вызывает кровотечение. Для решения этой проблемы необходимо создавать противосвертывающие средства, селективно тормозящие образование тромбов на атеросклеротической бляшке внутри артерии (патологический гемостаз), но не нарушающие свертывания при ранении сосуда (адаптивный гемостаз).

На мембране тромбоцитов находятся гликопротеины, выполняющие функции рецепторов. Некоторые из них представлены молекулами адгезии (интегрины), типичными для большинства клеток. Тромбоцитарные рецепторы взаимодействуют с компонентами субэндотелиальной соединительной ткани - коллагеном, фибронектином, ламинином, а также с фактором Виллебранда (табл. 49.1). Фактор Виллебранда синтезируется в эндотелии и затем поступает в кровь и субэндотелиальное пространство. В крови он циркулирует в комплексе с фактором VIII свертывающей системы (антигемофильный глобулин).

На мембране одного тромбоцита находится около 50 000 гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa. Эти рецепторы узнают две аминокислотные последовательности - аргинин-глицин-аспарагин и лизин-глицин-аланин-глицин-аспарагин-валин. Первая последовательность присутствует в витронектине, фибронектине, факторе Виллебранда, α -цепи фибриногена, вторая - в γ -цепи фибриногена. При тромбастении Гланцмана низкая чувствительность

Таблица 49.1. Гликопротеиновые рецепторы тромбоцитов

Рецепторы	Лиганды
Ia/IIIa	Коллаген I и VI типов
Ic/IIa	Фибронектин, ламинин
Ib/IX	Фактор Виллебранда
a./IIIa	Витронектин, фибронектин, фактор Виллебранда, фибриноген, тромбоспондин
IIb/IIIa	Витронектин, фибронектин, фактор Виллебранда, фибриноген, тромбоспондин

рецепторов IIb/IIIa обусловлена дефектом их гена или образованием антител против рецепторов.

Эндотелиальный покров повреждается в месте ранения сосуда или формирования атеросклеротической бляшки. Компоненты субэндотелиально-го матрикса контактируют с рецепторами тромбоцитов. Это сопровождается адгезией - прилипанием тромбоцитов к субэндотелию. В венах, где скорость кровотока низкая, для адгезии достаточно активации тромбоцитарных рецепторов к коллагену, фибронектину и ламинину. В артериях адгезию усиливает фактор Виллебранда. Он имеет два активных центра: один для связывания с коллагеном и гликозаминогликанами субэндотелия, другой - для взаимодействия с рецепторами тромбоцитов.

Тромбоциты подвергаются активации и агрегации. При активации тромбоциты меняют дисковидную форму на сферическую, образуют филоподии, синтезируют и выделяют из α -гранул и плотных гранул внутренние активаторы - серотонин, β -тромбоглобулин, гепариннейтрализующий фактор. Функции активаторов выполняют также внешние факторы - коллаген, адреналин, тромбин (фактор свертывания крови IIa). Активаторы взаимодействуют с рецепторами на тромбоцитах: серотонин активирует 5-HT_{2A}-рецепторы, адреналин - α_2 -адренорецепторы, тромбин - рецепторы PAR-I.

Аденозиндифосфат является внутренним и внешним активатором: выделяется из гранул тромбоцитов и из гемолизированных эритроцитов и эндотелия в месте повреждения сосуда. АДФ активирует пуриновые рецепторы P2. Ионотропные рецепторы P2X₁ повышают проницаемость ионных каналов тромбоцитов для Ca²⁺ и слабее для Na⁺. Метаботропные рецепторы P2Y₁ при участии G_q-белка активируют фосфолипазу C. Этот фермент гидролизует фосфатидил-инозитолдифосфат с образованием вторичных мессенджеров - ИФ₃ и ДАГ. ИФ₃ высвобождает Ca²⁺ из гранул тромбоцитов, ДАГ активирует протеинкиназу C.

Метаботропные рецепторы P2Y₁₂ связаны с G_i-белком, ингибируют аденилатциклазу и тормозят продукцию цАМФ. Это сопровождается выделением ионов кальция из гранул тромбоцитов. Рецепторы P2Y₁₂ также повышают продукцию стимулятора агрегации с лейкоцитами Р-селектина и миграцию клеток в зону формирования атеросклеротической бляшки. Ген рецептора P2Y₁₂

активируется тестостероном и слабо реагирует на эстрогены, что является одной из причин большей частоты кардиоэмболических осложнений у мужчин.

Под влиянием фосфолипазы A₂ от фосфолипидов мембраны тромбоцитов отщепляется арахидоновая кислота. Затем она превращается ЦОГ-1 в нестабильные циклические эндопероксиды (простагландины G₂ и H₂). На последнем этапе эндопероксиды при участии тромбоксансинтазы трансформируются в тромбоксан A₂, активирующий TP-рецепторы.

Фосфолипиды являются также источником ФАТ. Он синтезируется из лизофосфатидилхолина и ацетил-КоА. TP-рецепторы и рецепторы ФАТ находятся на мембране тромбоцитов, ассоциированы с G_q-белком, активируют фосфолипазу C и повышают синтез ИФ₃ и ДАГ.

Активированные тромбоциты объединяются в агрегат нитями фибриногена (фактор свертывания крови I). Он взаимодействует с гликопротеиновыми рецепторами IIb/IIIa соседних клеток. В соединении этих субъединиц участвуют ионы кальция. В неактивированных циркулирующих тромбоцитах глико-протеины IIb и IIIa разобщены.

Таким образом, тромбоцитарный тромб представляет собой группу активированных тромбоцитов, соединенных нитями фибриногена и прикрепленных к субэндотелиальному матриксу. Тромбоцитарный тромб способен останавливать кровотечение в капиллярах и мелких венах, однако его прочность недостаточна, чтобы противостоять высокому внутрисосудистому давлению в артериях. Здесь тромб нуждается в быстром укреплении фибрином, который образуется в процессе ферментативного свертывания крови.

Тромбоциты выделяют биологически активные вещества, участвующие в свертывании крови, реакциях воспаления, апоптоза, иммунитета, регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

Функции эндогенных антиагрегантов выполняют NO, гепарин, простагландин I₂, простагландины D₂ и E₂. Простагландин, повышая

Таблица 49.2. Рецепторы тромбоцитов

Агонисты	Рецепторы	Эффекторный механизм
Аденозиндифосфат	P2X ₁	↑ проницаемости для Ca ²⁺ и Na ⁺
	P2Y ₁	↑ концентрации ИФ ₃ и ДАГ
	P2Y ₁₂	↓ концентрации цАМФ
Адреналин	α ₂ -Адренорецепторы	↓ концентрации цАМФ
Серотонин	5-НТ _{2A}	↑ концентрации ИФ ₃ и ДАГ
Тромбин	PAR-I	
Тромбоксан A ₂	TP	
Фактор, активирующий тромбоциты	Рецептор ФАТ	
Простаглицлин	IP	↑ концентрации цАМФ

Примечание: ↑ — повышение; ↓ — уменьшение; ФАТ — фактор, активирующий тромбоциты; ИФ₃ — инозитол-3-фосфат; ДАГ — диацилглицерол; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат.

активность аденилатциклазы, стимулирует синтез цАМФ. В свою очередь, цАМФ ингибирует фосфолипазы A₂ и C, протеинкиназу C, нарушает выделение ионов кальция и увеличивает их депонирование. Сведения о рецепторах тромбоцитов представлены в табл. 49.2.

Лекарственные средства группы антиагрегантов тормозят формирование тромбоцитарного тромба: адгезию, активацию, агрегацию тромбоцитов и секрецию ими биологически активных веществ. По механизму действия выделяют следующие группы антиагрегантов:

- блокаторы рецепторов на тромбоцитах;
- ингибиторы синтеза тромбоксана A₂;
- средства, повышающие содержание аденозина и цАМФ в тромбоцитах.

БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ НА ТРОМБОЦИТАХ

Применяют антагонисты тромбоцитарных рецепторов:

- пуриновых рецепторов P2Y₁₂ - клопидогрел, прасугрел, тикагрелор;
- рецепторов ФАТ - гинкго двулопастного листьев экстракт;
- гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa - эптифибатид. **Клопидогрел** - производное тиенопиридина, в виде активного метаболита

селективно и необратимо блокирует рецепторы P2Y₁₂: образует дисульфидные связи с цистеином и деполимеризует гомоолигомеры рецептора до неактивных димеров и мономеров. При блокаде рецепторов P2Y₁₂ АДФ перестает активировать объединение субъединиц IIb и IIIa, фибриноген не связывается с гликопротеиновым рецептором IIb/IIIa. Клопидогрел тормозит выделение из тромбоцитов Р-селектина и провоспалительного лиганда рецепторов CD40, уменьшает в крови содержание маркера воспаления - С-реактивного белка. При низкой экспрессии рецептора CD40 нарушаются кооперация Т- и В-лимфоцитов, продукция молекул адгезии, цитокинов, хемоаттрактантов и факторов роста в клетках атеросклеротической бляшки, уменьшаются отложение в ней липидов, пролиферация гладких мышц и фибробластов.

Торможение агрегации начинается через 2 дня после приема клопидогрела внутрь, максимальное действие развивается через 4-7 сут курсового лечения. Агрегация не восстанавливается в течение всего срока циркуляции тромбоцитов (7-10 сут).

Биодоступность клопидогрела составляет 50%, так как он удаляется из эн-тероцитов гликопротеином Р. Связь с белками плазмы - 94-98%. В печени клопидогрел при участии изоферментов 1A2, 2B6, 2C19, 3A4 и 3A5 цитохрома Р450 преобразуется в 2-оксиклопидогрел, затем этот окисленный метаболит превращается в активное тиоловое производное. Основное значение имеет окисление клопидогрела

при участии изофермента 2C19, полиморфизм его гена в наибольшей степени определяет индивидуальную реакцию на препарат. Клопидогрел нерационально принимать совместно с блокаторами кальциевых каналов группы дигидропиридина, которые окисляются изоферментом 3A4, а также с ингибиторами протонного насоса, снижающими активность изофермента 2C19 (исключение составляет пантопразол). Метаболиты клопидогрела выводятся с мочой и желчью с периодом полуэлиминации - 8 ч.

Клопидогрел принимают внутрь для вторичной профилактики тромбо-тических осложнений при фибрилляции предсердий, назначают больным, недавно перенесшим инфаркт миокарда или ишемический инсульт, а также при нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда, чрескожных коронарных вмешательствах и облитерирующих заболеваниях периферических сосудов. Комбинируют с ацетилсалициловой кислотой.

К антиагрегантному действию клопидогрела резистентны 10-15% больных вследствие полиморфизма гена, кодирующего синтез рецепторов P2Y₁₂, десенситизации рецепторов за счет фосфорилирования их C-терминального участка, низкой активности изофермента 2C19.

Клопидогрел может вызывать гастроинтестинальные события, кровотечение, лейкопению, тромбоцитопению, кожную сыпь. У больных с хорошей ответной реакцией на прием клопидогрела ниже риск тяжелых осложнений при сердечно-сосудистых заболеваниях, но возрастает риск кровотечения. Противопоказан при кровотечении из пептической язвы желудка, внутри-мозговом кровоизлиянии, тяжелой печеночной недостаточности, беременности, грудном вскармливании, людям моложе 18 лет, с осторожностью назначают при заболеваниях с высоким риском кровотечения и почечной недостаточности.

Тиенопиридин **prasugrel** необратимо блокирует рецепторы P2Y₁₂ и тормозит агрегацию тромбоцитов быстрее клопидогрела. Его активный метаболит появляется в крови уже через 15 мин после приема. Антиагрегантное действие prasugrela мало зависит от генетического полиморфизма и развивается у большинства больных. Продолжительность эффекта - 72 ч. Prasugrel принимают внутрь при чрескожных коронарных вмешательствах для профилактики тромбоза сосудистого стента. Риск кровотечения при приеме prasugrela такой же, как при лечении клопидогрелом.

Тикагрелор - аналог аденозина, нетиенопиридиновый обратимый антагонист рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов, устанавливает с рецептором водородную связь. Блокирует транспортер аденозина ENT-1, тормозит захват аденозина клетками и потенцирует его антиагрегантный эффект. Действует исходной молекулой и оказывает антиагрегантное влияние быстрее клопидогрела. Агрегация восстанавливается в ранние сроки после отмены. Тикагрелор принимают внутрь для профилактики тромботических осложнений после перенесенного инфаркта миокарда. Возможны побочные эффекты - одышка, брадикардия, нарушение атриовентрикулярной проводимости, гиперурикемия. Они обусловлены высокой концентрацией аденозина в плазме.

Гинкго двулопастного листьев экстракт (танакан*, EGb761) - стандартизированный экстракт листьев реликтового растения гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba*), произрастающего в диком виде на востоке Китая. Гинкго считают самым древним из сохранившихся видов растений - ему около 300 млн лет. Это дерево стало одним из символов Токио. Листья гинкго содержат терпеновые вещества и флавоноиды - гинкголиды. Они расширяют сосуды, активируют нейромедиаторные системы, являются антиагрегантами и антиоксидантами. Кроме веществ с лечебным действием, в листьях гинкго присутствуют токсические гинкголиновые кислоты, но их удаляют при производстве экстракта.

Гинкго двулопастного листьев экстракт блокирует рецепторы ФАТ и уменьшает агрегацию тромбоцитов. Стимулирует в эндотелии сосудов образование сосудорасширяющего и антиагрегантного фактора - NO. Как ингибитор фос-фодиэстеразы вызывает накопление цГМФ. Повышает эластичность эритроцитов. Устраняет спазм артерий, тонизирует капилляры и вены, нормализует проницаемость капилляров, ГЭБ и гематоофтальмического барьера.

Гинкго двулопастного листьев экстракт расширяет мозговые сосуды и предотвращает тромбообразование в них. Улучшает кровоток в зонах ишемии головного мозга, уменьшает гипоксию, набухание и апоптоз нейронов, воспалительную реакцию нейроглии, активирует утилизацию глюкозы, потребление кислорода и синтез АТФ. Блокирует NMDA-рецепторы и оказывает нейропротективное действие. Является антиоксидантом, антидепрессантом и ноотропным средством (повышает

выделение норадреналина, дофамина, серотонина и ацетилхолина, количество и чувствительность рецепторов этих нейромедиаторов). Улучшает нейропластичность, нарушает продукцию и ускоряет деградацию β -амилоида и других патологических белков.

Гинкго двулопастного листьев экстракт назначают внутрь при артериите, болезни Рейно, тревоге, головокружении, нарушениях слуха и зрения сосудистой этиологии, ослаблении внимания и памяти у пожилых людей. У больных улучшаются память, внимание, обработка информации и другие когнитивные процессы, уменьшаются астения, депрессия и тревога. При болезни Паркинсона гинкго двулопастного листьев экстракт как антиоксидант защищает от апоптоза нейроны черной субстанции среднего мозга, повышает синтез дофамина и активность D_2 -рецепторов в стриатуме. У 1% больных гинкго двулопастного листьев экстракт вызывает головную боль, диспепсию, кожные высыпания.

Эптифибатид представляет собой синтетический циклический пептид (6 аминокислот с остатком дезаминоцистеинила), создан на основе барборина - пептида, выделенного из яда карликовой гремучей змеи (род *Sistrurus*). Обратимо блокирует рецепторы IIb/IIIa тромбоцитов при участии аминокислотной последовательности аргинин-глицин-аспарагин, препятствует связыванию фибриногена с рецепторами. Связь с белками плазмы - 25%. Выводится с мочой в неизмененном виде и в виде неактивных метаболитов. Период полужизни - 2,5 ч.

Эптифибатид вливают в вену сначала в виде болюса, затем капельно в течение 12-72 ч для ранней профилактики инфаркта миокарда у больных стабильной стенокардией, а также для профилактики тромботической окклюзии пораженной артерии и острых ишемических осложнений после чрескожных коронарных вмешательств, включая интракоронарное стентирование. Антиагрегантный эффект наступает через 5 мин после начала внутривенного введения и прекращается спустя 6-12 ч после его завершения. Комбинируют с ацетилсалициловой кислотой и препаратами гепарина. При введении эптифибатиды возможны кровотечения и тромбоцитопения.

Резистентность к эптифибатидам обусловлена полиморфизмом рецепторов IIb/IIIa. У части больных рецепторы IIb/IIIa находятся в цитоплазме тромбоцитов и недоступны для действия эптифибатидов, но активируются тромбином и способны связывать фибриноген.

Эптифибатид противопоказан при кровотечении, нарушении мозгового кровообращения (в том числе в анамнезе), артериальной гипертензии, геморрагическом диатезе, васкулите, тромбоцитопении, обширной хирургической операции и травме в предшествующие 1,5 мес, беременности, грудном вскармливании, людям моложе 18 лет. За 7 дней до предполагаемой инфузии эптифибатиды отменяют антикоагулянты непрямого действия.

БЛОКАТОРЫ СИНТЕЗА ТРОМБОКСАНА D_2

Ацетилсалициловая кислота в дозах 75-150 мг/сут ацетирует и необратимо ингибирует ЦОГ-1 тромбоцитов, при этом последовательно нарушается синтез циклических эндопероксидов и тромбоксана A_2 . Безъядерные тромбоциты не синтезируют новые молекулы ЦОГ, поэтому фермент не функционирует в течение всего времени циркуляции тромбоцитов (7-10 дней).

ЦОГ-1 эндотелия менее чувствительна к ацетилсалициловой кислоте, для ингибирования эндотелиального фермента требуются большие дозы антиагреганта. Кроме того, активность ЦОГ в эндотелии снижается обратимо в течение

3-6 ч.

В итоге при действии ацетилсалициловой кислоты уменьшается количество мощного стимулятора агрегации - тромбоксана A_2 и остается неизменным содержание ингибитора агрегации - простациклина. Ацетилсалициловая кислота не влияет на адгезию тромбоцитов; как ингибитор ЦОГ-2 уменьшает мононуклеарную инфильтрацию зоны воспаления и синтез медиаторов воспаления.

Ацетилсалициловая кислота обладает также свойствами антикоагулянта. Она уменьшает в крови содержание зависимых от витамина К факторов свертывания: II (протромбина), VII (проконвертина, аутопротромбина I), IX (фактора Кристмаса, компонента плазменного тромбопластина) и X (фактора Стюарта-Прауэра), усиливает фибринолиз. Ацетилсалициловая кислота активирует дыхательный центр, вызывает гипогликемию. В суточных дозах 1-2 г тормозит секрецию мочевой кислоты в почечных канальцах, в дозах 5-6 г оказывает урикозурическое действие.

Ацетилсалициловая кислота хорошо всасывается из желудка. В кислой среде преобладают ее нейтральные липофильные молекулы, поступающие в кровь простой диффузией. Биодоступность ацетилсалициловой кислоты уменьшается при недостаточной кислотности желудочного сока, например при назначении антацидных средств. В эпителии желудка при pH 7,4 ацетилсалициловая кислота диссоциирует на ионы и длительно задерживается.

Связанная с альбуминами фракция составляет 50-70%. Ацетилсалициловая кислота вытесняет из связи с белками трийодтиронин, тироксин, билирубин, мочевую кислоту, а также ксенобиотики - НПВС, фенитоин, антибиотики группы пенициллина. При ацидозе увеличивается количество нейтральных молекул ацетилсалициловой кислоты и ее транспорт в ткани, в том числе в головной мозг.

Около 50% дозы ацетилсалициловой кислоты деацетилируется в салициловую кислоту эстеразами печени, плазмы и эритроцитов. В печени салициловая кислота конъюгирует с глюкуроновой кислотой и глицином. При щелочной реакции мочи ацетилсалициловая и салициловая кислоты диссоциируют на ионы, что уменьшает

их реабсорбцию. Период полуэлиминации ацетилсалициловой кислоты - 15 мин, салициловой кислоты - 2-12 ч.

Ацетилсалициловую кислоту в дозах 75-125 мг 1 раз в сутки назначают для первичной профилактики людям, имеющим факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (сахарный диабет, ожирение, курение, пожилой возраст). Если высокий риск обусловлен артериальной гипертензией, необходимо сначала нормализовать АД во избежание опасности внутримозгового кровоизлияния.

Ацетилсалициловую кислоту применяют также при стенокардии и преходящих нарушениях мозгового кровообращения для вторичной профилактики инфаркта миокарда и ишемического инсульта, профилактики тромбоэмболических осложнений у длительно лежащих больных и после операций на сосудах.

Для кардиологической практики выпускают кардиомагнил* (таблетки с 75 или 150 мг ацетилсалициловой кислоты и несистемным антацидным средством магния гидроксидом).

У 5-20% больных встречается резистентность к антиагрегантному влиянию ацетилсалициловой кислоты. Резистентность обусловлена синтезом тромбоксана A_2 в макрофагах при участии ЦОГ-2. Макрофаги инфильтрируют пораженную атеросклерозом сосудистую стенку и мало реагируют на ацетилсалициловую кислоту. Кроме того, причиной низкой эффективности становится полиморфизм генов, кодирующих синтез ЦОГ-1 и тромбоксансинтазы в тромбоцитах, при этом изменяется аминокислотная последовательность ферментов. Возможно ускоренное поступление в кровотоки тромбоцитов из костного мозга с нормально функционирующей ЦОГ-1.

Самые частые побочные эффекты ацетилсалициловой кислоты - эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки с опасностью кровотечения и перфорации. Ацетилсалициловая кислота оказывает раздражающее действие на слизистую оболочку пищеварительного тракта и нарушает синтез гастро-протективных простагландинов.

Ацетилсалициловая кислота может вызывать кровотечение, особенно у пациентов с недиагностированной язвенной болезнью или при совместном применении с другими антитромботическими средствами. Даже небольшое кровотечение в 5 раз повышает летальность пациентов с инфарктом миокарда. Ацетилсалициловая кислота при дефекте Г-6-ФД в эритроцитах создает опасность гемолиза. Ее другие побочные эффекты: тромбоцитопения, лейкопения, апластическая или макроцитарная анемия, бронхиальная астма, анафилаксия, обратимое поражение печени, гиперкальциемия, обострение подагры (подробнее о побочных эффектах НПВС см. главу 69).

Установлена связь между приемом ацетилсалициловой кислоты детьми с вирусными инфекциями (гриппом, ветряной оспой) и возникновением у них синдрома Рея - острой энцефалопатии в сочетании с жировой дистрофией печени и других внутренних органов. Этот побочный эффект впервые описал в 1963 г. австралийский врач Ральф Кеннет Рей. Чаще страдают дети в возрасте от 4 до 16 лет. Известны редкие случаи заболевания у взрослых.

В патогенезе синдрома Рея основное значение имеет повреждение митохондрий печени под влиянием ацетилсалициловой кислоты и вирусных антигенов. Возникает дефицит карнитина с нарушением β -окисления длинно- и

среднецепочечных жирных кислот, ухудшается утилизация аммиака в составе мочевины. Жирные кислоты и аммиак оказывают токсическое действие, особенно страдает головной мозг.

Ацетилсалициловую кислоту не назначают в качестве жаропонижающего средства детям при острых вирусных инфекциях.

Ацетилсалициловая кислота противопоказана при гемофилии, геморрагическом инсульте, указании в анамнезе на желудочно-кишечное кровотечение, пептическую язву или другие потенциальные источники желудочно-кишечного и урогенитального кровотечения, тяжелой сердечной и почечной недостаточности, гипопротромбинемии, тромбоцитопении, анемии, ангионевротическом отеке в анамнезе, тяжелых заболеваниях печени, бронхиальной астме, полипах носа, беременности, кормлении грудным молоком.

АНТИАГРЕГАНТЫ, ПОВЫШАЮЩИЕ СОДЕРЖАНИЕ АДЕНОЗИНА И ЦИКЛИЧЕСКОГО АДЕНОЗИНМОНОФОСФАТА В ТРОМБОЦИТАХ

Дипиридамол - производное пиримидина, антиагрегант, сосудорасширяющее средство и индуктор интерферона. Тормозит захват аденозина эндотелием и эритроцитами и его инактивацию аденозиндезаминазой. Аденозин как агонист A_2 -рецепторов повышает активность аденилатциклазы и синтез цАМФ, способствует депонированию ионов кальция в гранулах тромбоцитов. Дипиридамол также ингибирует изофермент III фосфодиэстеразы и тормозит инактивацию цАМФ. Стимулирует образование простагличина в эндотелии. В большей степени подавляет адгезию тромбоцитов, чем их агрегацию. Активирует фибринолиз. Расширяет коронарные артериолы, улучшает микроциркуляцию в головном мозге, сетчатке глаза, почечных клубочках. Нормализует плацентарный кровоток и препятствует дистрофическим нарушениям в плаценте. Умеренно уменьшает системное АД.

Биодоступность дипиридамола составляет 37-66%, связь с белками плазмы - 91-99%. В печени дипиридамол преобразуется в неактивные глюкуро-ниды, элиминируемые с желчью, 20% дозы участвует в энтерогепатической циркуляции. Период полуэлиминации дипиридамола составляет около 10 ч.

Дипиридамол назначают для профилактики и лечения ишемических нарушений мозгового кровообращения, лечения дисциркуляторной энцефалопатии, профилактики артериальных и венозных тромбозов, тромбоэмболических осложнений после протезирования клапанов сердца и при ревматическом пороке митрального клапана. Применяют при плацентарной недостаточности. Комбинированный препарат дипиридамола и ацетилсалициловой кислоты в малых дозах агренокс® обладает дополнительными свойствами, отсутствующими у его компонентов: прямо тормозит экспрессию молекул клеточной адгезии и гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa.

Побочные эффекты дипиридамола: тошнота, головная и абдоминальная боль, тахикардия, синдром коронарного обкрадывания, артериальная гипо-тензия, тромбоцитопения, кровотечение, кожная сыпь.

Дипиридамол противопоказан при инфаркте миокарда, нестабильной стенокардии, атеросклерозе коронарных артерий, субаортальном стенозе, ХСН,

аритмии, артериальной гипотензии, тяжелой артериальной гипертензии, хронической обструктивной болезни легких, нарушениях функций печени и почек, геморрагическим диатезе, склонности к кровотечению, детям младше 12 лет. Прием в период беременности и грудного вскармливания возможен в случаях, если польза от лечения значительно превышает риск побочных эффектов.

Пентоксифиллин - оксигенильное производное диметилксантина, структурный аналог теобромона. Подобно другим ксантинам блокирует A_1 -рецепторы и ингибирует изоферменты III, IV и V фосфодиэстеразы, увеличивает образование и задерживает инактивацию цАМФ. Накопление цАМФ сопровождается торможением агрегации тромбоцитов и эритроцитов, расширением сосудов, открытием коллатералей, умеренным усилением сердечных сокращений, мочегонным эффектом. Пентоксифиллин стимулирует выделение про-стагличина из эндотелия, уменьшает содержание

фибриногена и увеличивает количество тканевого активатора плазминогена, является антагонистом цито-кинов - ФНОα, интерлейкинов-1 и -6.

Наиболее важный эффект пентоксифиллина - повышение эластичности эритроцитов. Как известно, эритроциты должны деформироваться для прохождения по капиллярам, так как диаметр эритроцитов равен 7 мкм, диаметр капилляров - 5 мкм и менее.

Под влиянием пентоксифиллина в эритроцитах активируется гликолиз, что увеличивает содержание факторов эластичности - дифосфоглицерата и АТФ. Дифосфоглицерат снижает сродство компонента цитоскелета эритроцитов спектрина к сократительному белку актину, АТФ связывает гемоглобин.

Пентоксифиллин предотвращает потерю эритроцитами ионов калия и придает устойчивость к гемолизу. Реологические свойства крови улучшаются через 2-4 нед. Замедленное действие пентоксифиллина обусловлено его влиянием на клетки эритропоэза в костном мозге, а не на циркулирующие эритроциты.

Пентоксифиллин хорошо всасывается из кишечника. В печени преобразуется в семь метаболитов, из них два оказывают антиагрегантное влияние. Метаболиты экскретируются с мочой. Период полуэлиминации пентоксифиллина - 1 ч.

Пентоксифиллин принимают внутрь, вводят внутривенно и внутриартериально при болезни Рейно, ишемических расстройствах мозгового кровообращения, сосудистых нарушениях в сетчатке глаза и среднем ухе, нарушении периферического кровообращения у больных атеросклерозом и сахарным диабетом, трофических осложнениях варикозной болезни и отморожений. Известны данные о применении пентоксифиллина как антагониста провоспалительных цитокинов в комплексном лечении тяжелой ХСН.

Побочные эффекты пентоксифиллина: головокружение, сонливость или инсомния, тахикардия, анорексия, тошнота, диарея, покраснение лица, кожные аллергические реакции. При внутриартериальном и внутривенном вливании пентоксифиллин снижает АД. В больших дозах может вызывать кровотечение.

Пентоксифиллин противопоказан при кровотечении, кровоизлиянии в мозг и сетчатку глаза, нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда, атеросклерозе сосудов головного мозга и сердца, беременности, грудном вскармливании. Внутривенные инъекции пентоксифиллина не рекомендуют при аритмии.

Глава 50 АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Антикоагулянты препятствуют образованию фибриновых тромбов. Их классифицируют на антикоагулянты прямого и непрямого действия.

Антикоагулянты прямого действия инактивируют циркулирующие в крови факторы свертывания, эффективны *in vitro* и *in vivo*, их применяют для консервирования крови, лечения и профилактики тромбоэмболических заболеваний и осложнений.

Антикоагулянты непрямого действия (оральные) являются антагонистами витамина К и нарушают зависимость от этого витамина активацию факторов свертывания в печени, эффективны только *in vivo*, применяются с лечебно-профилактической целью.

АНТИКОАГУЛЯНТЫ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ (ИНГИБИТОРЫ ТРОМБИНА И ФАКТОРА Ха)

Антикоагулянты прямого действия уменьшают ферментативную активность тромбина (фактора свертывания IIa) и фактора Стюарта-Прауэра (фактора Ха). Различают две группы антикоагулянтов в зависимости от механизма ингибирования тромбина и фактора Ха. Первая группа - селективные, специфические ингибиторы (дабигатран этексилат, ривароксабан). Они блокируют активный центр тромбина или фактора Ха. Другую группу составляют препараты гепарина - активаторы антитромбина III.

Селективные ингибиторы тромбина и фактора Ха

Дабигатрана этексилат обратимо присоединяется гидрофобной связью к активному центру тромбина в циркулирующей крови и тромбину в составе фибринового сгустка и нарушает его ферментативную активность. Биодоступность составляет только 6,5%, всасывание повышается в кислой среде, поэтому в состав таблеток дабигатрана этексилата добавлена винная кислота. Препарат не применяют на фоне лечения ингибиторами протонного насоса. В крови и печени при участии карбоксиэстераз образуется активный дабигатран, 25-30% молекул связывается с белками плазмы. Выводится с мочой в неизмененном виде, период полуэлиминации - 15 ч. Дабигатрана этексилат принимают внутрь для профилактики тромбоза глубоких вен нижних конечностей и таза и тромбоэмболии легочной артерии у ортопедических больных, профилактики ишемического инсульта и системных эмболий при фибрилляции предсердий, лечения и профилактики тромбоза глубоких вен. При применении дабигатрана этексилата не требуется регулярного лабораторного контроля свертывания крови. Он редко вызывает кровотечение, у 12% больных винная кислота в составе таблеток вызывает диспепсические нарушения.

Ривароксабан прямо и обратимо блокирует активный центр фактора Ха в крови и в течение 24 ч препятствует образованию тромбина. При приеме внутрь биодоступность ривароксабана - 60-80%. В печени он окисляется изоферментом 3A4 цитохрома P450. Метаболиты и неизмененный ривароксабан выводятся с мочой. Период полуэлиминации составляет у молодых людей 5-9 ч, у пожилых - 12-13 ч. Элиминация замедляется при тяжелых заболеваниях печени и почек. Ривароксабан назначают внутрь для вторичной профилактики инфаркта миокарда и тромбоза сосудистого стента, профилактики тромбоза вен и тромбоэмболии у ортопедических больных. Рациональна комбинация с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом. При приеме ривароксабана не требуется регулярного контроля показателей свертывания крови, риск кровотечения незначительный.

Апиксабан обратимо блокирует активный центр фактора Ха. Всасывается из кишечника с биодоступностью 50%, окисляется изоферментом 3A4, метаболиты выводятся с мочой, период полуэлиминации - 3-4 ч. Апиксабан принимают внутрь для профилактики венозной тромбоэмболии после планового эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов, предупреждения мозгового инсульта и системных тромбоэмболий при фибрилляции предсердий, лечения тромбоза вен и тромбоэмболии легочной артерии.

Прием селективных ингибиторов тромбина и фактора Ха не рекомендован больным с механическими протезами клапанов сердца и митральным стенозом. При неконтролируемом кровотечении, вызванном передозировкой дабигатрана этексилата, ривароксабана или апиксабана, вводят внутривенно факторы свертывания крови - свежезамороженную плазму, концентрат протромбинового комплекса, препарат рекомбинантного фактора свертывания VIIa эптаког альфа (активированный).

Препараты гепарина

В 1916 г. американский студент-медик Джей Маклин выделил из печени растворимый в эфире активатор свертывания крови. В этом эксперименте был открыт неизвестный ранее антикоагулянт фосфолипидной природы. В 1922 г. физиолог Уильям Генри Хауэлл получил гепарин - водорастворимый антикоагулянт, сульфатированный гликозаминогликан. Маклин в то время был сотрудником лаборатории, руководимой Хауэллом в медицинской школе Джона Хопкинса в Балтиморе.

Гепарин (от лат. *hepar* - печень) представляет собой полимер, состоит из остатков N-ацетил-D-глюкозамина и D-глюкуроновой кислоты (или ее изомера L-идуриновой кислоты), депонирован в секреторных гранулах тучных клеток. Внутри гранул подвергается сульфатированию. Перед секрецией гепарин расщепляется эндо-β-D-глюкуронидазой до фрагментов с молекулярной массой 5-30 кДа (в среднем 12-15 кДа). В плазме гепарин не определяется, так как быстро деполимеризуется. Только при системном мастоцитозе, когда

происходит массивная дегрануляция тучных клеток (мастоцитов), полисахарид появляется в крови и значительно снижает его свертывание.

На поверхности клеток и во внеклеточном матриксе находятся гликозаминогликаны, близкие гепарину (гепариноиды), - гепарана сульфат и дерматана сульфат. При распаде клеток

злокачественных опухолей гепаран и дерматан выделяются в кровоток и могут вызывать кровотечение.

Активный центр гепарина образован пентасахаридом следующего состава: α -ацетилглюкозамин-6-О-сульфат-В-глюкуроновая кислота- α -сульфа-тированный глюкозамин-3,6-О-дисульфат-В-идуоновая кислота-2-О-сульфат- α -сульфатированный глюкозамин-6-О-сульфат. Такой пентасахарид находится примерно в 30% молекул гепарина, в меньшем количестве молекул гепарана, отсутствует в дерматане.

Эфирно-сульфатные группы придают гепарину сильный отрицательный заряд. Он адсорбируется на эндотелии сосудов, тромбоцитах и других форменных элементах крови, что нарушает адгезию и агрегацию из-за отталкивания отрицательных зарядов. Концентрация гепарина в эндотелии в 1000 раз больше, чем в плазме.

В 1939 г. Кеннет Бринкхаус и его сотрудники открыли, что противосвертывающий эффект гепарина опосредован эндогенным полипептидом плазмы. Спустя 30 лет этот фактор противосвертывающей системы был идентифицирован как антитромбин III. Он синтезируется в печени и представляет собой гликози-лированную одноцепочечную протеазу с молекулярной массой 58-65 кДа.

Антитромбин III активируется после связывания с пентасахаридным активным центром гепарина. Активированный антитромбин III вызывает протеолиз факторов свертывания группы сериновых протеаз - IIa (тромбина), IXa (фактора Кристмаса, компонента плазменного тромбопластина), Xa (фактора Стюарта-Прауэра), XIa (плазменного предшественника тромбопластина), XIIa (фактора Хагемана), а также калликреина и плазмина. Протеолиз тромбина ускоряется в 1000-2000 раз, фактора Xa - в 600 раз.

Для деполимеризации тромбина необходимо, чтобы антитромбин III активировался гепарином с молекулярной массой 12-15 кДа (не менее 18 остатков сахаров). Для деполимеризации фактора Xa достаточно молекулярной массы гепарина 4,5-7 кДа. Антитромбин III на матрице низкомолекулярного гепарина «вытаскивает» петлю, распознающую и инактивирующую фактор Xa. Протеолиз тромбина сопровождается антитромботическим и противосвертывающим эффектами, протеолиз фактора Xa - только антитромботическим действием.

При отсутствии антитромбина III возникает резистентность к препаратам гепарина. Различают врожденный и приобретенный дефицит антитромбина III. Синтез антитромбина III нарушается при длительной терапии гепарином, гепатите, циррозе печени, нефротическом синдроме, беременности.

Гепарин в большой концентрации активирует второй ингибитор тромбина - кофактор гепарина II. Гепарана сульфат повышает активность антитромбина III, дерматана сульфат - кофактора гепарина II. Оба гепариноида ускоряют деполимеризацию только тромбина.

Гепарин вызывает плейотропные эффекты: активирует фибринолиз, оказывает противотеросклеротическое, иммунодепрессивное, противовоспалительное

действие, тормозит избыточный синтез альдостерона, является тканевым кофактором паратиреоидного гормона. При атеросклерозе гепарин активирует липопротеинлипазу эндотелия сосудов, тормозит пролиферацию и миграцию эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Гепарин нарушает кооперацию Т- и В-лимфоцитов, функции системы комплемента. В зоне воспаления ингибирует гиалуронидазу, связывает гистамин и активирует гистаминазу, тормозит миграцию лейкоцитов, инактивирует провоспалительные цитокины, молекулы адгезии и факторы роста фибробластов.

В плазме гепарин связывается с гепариннейтрализующими белками (гликопротеинами, фактором 4 тромбоцитов), в эндотелии и макрофагах деполимеризуется и лишается эфирно-сульфатных групп. Затем в печени продолжает деполимеризоваться гепаринозой. Нативный и деполимеризованный гепарин удаляется из организма с мочой. Период полужизни равен 50-60 мин. Он укорачивается при курении, тромбоэмболии легочной артерии, гепатоцеллюлярном некрозе, удлиняется при хронической почечной недостаточности.

Применяют препарат нефракционированного гепарина **гепарин натрия** и препараты низкомолекулярного гепарина (НМГ). Их дозируют в международных единицах (МЕ) действия.

Спектр клинического использования гепарина натрия широкий. Его вводят для профилактики и лечения тромбоза вен нижних конечностей, тромбоэмболии легочной артерии, тромбоэмболических осложнений фибрилляции предсердий, применяют при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда, гломерулонефрите. С профилактической целью назначают ортопедическим, хирургическим, неврологическим и терапевтическим больным с высоким риском тромбоза сосудов нижних конечностей. Добавляют к растворам для форсированного диуреза, гемодиализа, гемосорбции.

Гепарин натрия вливают в вену в виде болюса и капельно. Стабильный результат лечения достигается при непрерывном внутривенном капельном вливании с помощью автоматической капельницы (инфузомата). Подкожное введение менее эффективно вследствие низкой биодоступности (15-20%). Контроль осуществляют измерением активированного частичного тромбо-пластинового времени (АЧТВ) и времени свертывания крови. Эти показатели допустимо увеличивать соответственно в 1,5-2 раза (до 50-75 с) и 2-2,5 раза (до 11-14 мин). Продолжительность эффекта гепарина натрия - 4-6 ч.

Гепарин натрия в форме геля лиотон 1000[®] наносят на кожу при тромбофлебите поверхностных вен, хронической варикозной болезни, асептических инфильтратах, ушибах, подкожных гематомах. При местном применении гепарин оказывает противовоспалительное действие, уменьшает боль и тромбоз.

Самый частый побочный эффект гепарина натрия - кровотечение (при использовании в малых дозах - у 5-10% больных, при введении в больших дозах - у 10-33%). Риск кровотечения повышается при частом прерывистом назначении, неадекватном контроле показателей свертывания крови, почечной и печеночной недостаточности, сочетании с ацетилсалициловой кислотой и тромболитическими средствами, у пожилых больных.

При кровотечении вводят внутривенно химический антагонист гепарина - положительно заряженный белок **протамина сульфат** (1 мг протамина сульфата связывает 100 ЕД гепарина натрия). Следует помнить, что протамина сульфат может вызывать аллергические реакции до анафилактического шока, при передозировке усиливает кровотечение. Комплекс протамина сульфата и гепарина натрия повышает образование тромбосана А₂, что создает опасность легочной гипертензии и правожелудочковой сердечной недостаточности.

Другим опасным побочным эффектом гепарина натрия является тромбо-цитопения. Ранняя неиммунная тромбоцитопения возникает на 2-4-е сутки и обусловлена задержкой тромбоцитов в депо. Опасная тромбоцитопения развивается между 6-ми и 12-ми сутками лечения. Ее патогенез - образование иммуноглобулинов IgG и IgM против комплекса гепарин-фактор 4 тромбоцитов. Образуются тромбоцитарные агрегаты, вызывающие некроз кожи, гангрену конечностей, инфаркт миокарда, эмболию сосудов легких. Гепариноте-рапию отменяют, если количество тромбоцитов в крови снижается вдвое по отношению к исходному уровню. Гепарин натрия может вызывать аллергические реакции (кожную сыпь, боль в суставах и мышцах), гематому в месте инъекции, обратимую алопецию (облысение), остеопороз, уменьшает в крови содержание альдостерона.

Быстрая отмена гепарина натрия у больных нестабильной стенокардией может сопровождаться синдромом отдачи с развитием инфаркта миокарда. Для профилактики этого побочного эффекта рекомендуют после прекращения введения гепарина натрия принимать ацетилсалициловую кислоту.

Гепарин натрия противопоказан при недавних (в течение 2 мес) травме головного и спинного мозга или нейрохирургической операции, недавних (в течение 10 дней) кровотечениях, геморрагическом инсульте, травме или операции с повреждением внутренних органов, геморрагическом диатезе, неконтролируемой артериальной гипертензии (АД выше 180/120 мм рт.ст.), ортостатической гипотензии, подозрении на расслаивающую аневризму аорты или острый панкреатит, инфекционном эндокардите, перикардите, диабетической геморрагической ретинопатии, тяжелой тромбоцитопении, печеночной и почечной недостаточности, лучевой терапии, с осторожностью назначают при беременности.

Преимущества по сравнению с нефракционированным гепарином натрия имеет НМГ. Его получают с помощью ионообменной, аффинной хроматографии и мембранной фильтрации.

НМГ обладает молекулярной массой менее 7 кДа, поэтому участвует в инактивации только фактора Ха, но не тромбина. Соотношение активности НМГ против фактора Ха и тромбина составляет 4:1, 3:1 или 2:1, у нефракционированного гепарина натрия - 1:1. Как известно, тромбогенное действие фактора Ха в 10-100 раз больше, чем эффект тромбина. Фактор Ха совместно с фактором Уа (акцелерин), ионами кальция и фосфолипидами образует ключевой фермент превращения протромбина в тромбин - протромбокиназу; одна молекула фактора Ха участвует в образовании 1000 молекул тромбина.

НМГ не тормозит агрегацию тромбоцитов, уменьшает миграцию лейкоцитов в зону воспаления, повышает эластичность эритроцитов, секрецию

эндотелием активатора плазминогена тканевого типа и липопротеин-ассоциированного ингибитора свертывания. Особенности фармакокинетики НМГ:

- биодоступность при подкожной инъекции достигает 90% (у гепарина натрия - 15-20%);
- связь с гепариннейтрализующими белками плазмы, эндотелием и макрофагами незначительная;
- период полуэлиминации составляет 1,5-6 ч, длительность действия - 8-12 ч (вводят 1-2 раза в сутки).

Лекарственные препараты НМГ имеют молекулярную массу 4-6 кДа, их характеристика приведена в табл. 50.1.

Далтепарин натрия и эноксапарин натрия вводят подкожно при тромбозе глубоких вен и тромбозах легочной артерии, для профилактики тромбоза у длительно лежащих больных, вливают внутривенно при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда, применяют при операциях с экстракорпоральным кровообращением, гемодиализе, гемосорбции. Надропарин кальция и парнапарин натрия вводят подкожно для профилактики тромбоза вен у больных, которым требуется длительный постельный режим.

НМГ реже гепарина натрия вызывает кровотечение, тромбоцитопению и остеопороз. Гепарин натрия отменяют за 4 ч, НМГ - за 24 ч до хирургической операции. Введение препаратов возобновляют через 24 ч после малых оперативных вмешательств и спустя 48-72 ч - после обширных.

По механизму действия к НМГ близок синтетический пентасахарид **фон-дапаринукс натрия**. Молекулярная масса этого антикоагулянта еще меньше, чем масса НМГ, поэтому он не деполимеризует тромбин. Связывается с антитромбином III и инактивирует фактор Ха в 7 раз сильнее НМГ. Фондапари-нукс натрия не изменяет тромбиновое время, протромбиновое время/международное нормализованное отношение, время свертывания крови, в высоких концентрациях незначительно удлиняет АЧТВ. Фондапаринукс натрия не связывается эндотелием, белками и клетками крови, 70% молекул выводится в неизменном виде с мочой. Период полуэлиминации фондапаринукса натрия длительный (17-20 ч).

Фондапаринукс натрия вводят подкожно для профилактики тромбоэмболических осложнений после операций на костях, суставах, брюшной полости, предупреждения тромбоэмболии у длительно лежащих больных, лечения тромбоза вен, тромбоэмболии легочной артерии, нестабильной стенокардии,

Таблица 50.1. Препараты низкомолекулярного гепарина

Препарат	Молекулярная масса, кДа	Соотношение активности против фактора Ха и тромбина
Далтепарин натрия	5	2:1
Надропарин кальция	4,5	3,2:1
Парнапарин натрия	4-6	3:1

Эноксапарин натрия	4,5	3,7:1

вливают внутривенно при инфаркте миокарда. Фондапаринукс натрия создает минимальный риск кровотечения, не вызывает остеопороз и тромбоцитопению. Его можно применять при тромбоцитопении, осложнившей лечение гепарином натрия.

Сулодексид содержит два гликозаминогликана - дерматана сульфат (20%) и быструю фракцию гепарина (80%). Быстро движущаяся при электрофорезе фракция гепарина имеет молекулярную массу около 7 кДа, богата эфирно-сульфатными группами. Сулодексид эффективен при приеме внутрь, внутримышечном и внутривенном введении (под контролем АЧТВ и протромбинового времени). Его применяют при микроангиопатии, в том числе у больных сахарным диабетом. Сулодексид вызывает геморрагические побочные эффекты только у 0,5-1,3% больных.

АНТИКОАГУЛЯНТЫ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Антикоагулянты непрямого действия (оральные антикоагулянты) устраняют активирующее влияние жирорастворимого витамина К на факторы свертывания крови.

Антикоагулянты непрямого действия были открыты случайно. В начале XX в. в Северной Америке появилось новое заболевание крупного рогатого скота, животные погибали от кровотечения. В 1924 г. канадский ветеринар-патологоанатом Фрэнк Шофилд установил связь между кровотечением у коров и кормлением их сеном с заплесневелым клевером. В 1939 г. сотрудник факультета биохимии университета штата Висконсин в США Карл Пауль Линк выделил вещество группы кума-ринов - дикумарин и доказал, что именно он вызывал кровотечение при «болезни сладкого клевера». С 1941 г. дикумарин стали применять для лечения тромбозов. В 1948 г. Линк создал более эффективный антикоагулянт - производное монокума-рола варфарин (от англ. Wisconsin Alumni Research Foundation - Исследовательский фонд выпускников Висконсина). В 1956 г. варфарин был назначен президенту США Д.Д. Эйзенхауэру после перенесенного инфаркта миокарда.

Витамин К - объединенное название нескольких производных нафтохинона:

- витамин К₁ содержится в шпинате, цветной капусте, плодах шиповника, хвое, зеленых помидорах, корке апельсина, зеленых листьях каштана, крапиве;
- витамин К₂ синтезируется микрофлорой толстой кишки;
- витамин К₃ - синтетическое соединение (его бисульфитное производное - водорастворимый препарат менадиона натрия бисульфит).

Витамин К находится в печени в виде гидрохинона, хинона и эпоксида. В процессе окисления гидрохинона в эпоксид активируется фермент ЭПР ге-патоцитов, карбоксилирующий остатки глутаминовой кислоты в γ-положении предшественников факторов свертывания. При γ-карбоксилировании активируются II (протромбин), VII (проконвертин, аутопротромбин I), IX и X факторы свертывания. Эпоксид витамина К восстанавливается в гидрохинон НАДН-зависимой эпоксидредуктазой (рис. 50.1). При авитаминозе предшественники факторов свертывания синтезируются, но не способны включаться в каскад реакций свертывания крови (акарбоксифакторы II, VII, IX, X).

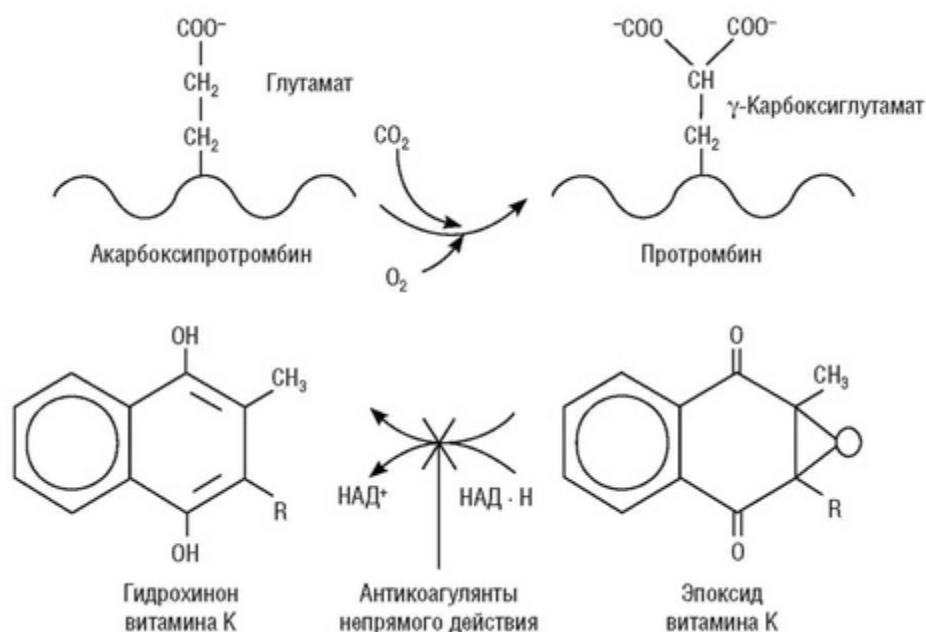


Рис. 50.1. Влияние антикоагулянтов непрямого действия на метаболизм витамина К: НАД - никотинамидадениндинуклеотид

Витамин К карбоксирует также факторы противосвертывающей системы - протеины С и S. Комплекс этих протеинов инактивирует факторы свертывания V и VIII, усиливает фибринолиз. Таким образом, витамин К необходим для активации факторов свертывающей и противосвертывающей систем.

Витамин К₁ обладает противогипоксическими свойствами, так как способствует транспорту водорода от НАДН к коэнзиму Q, минуя флавопротеин II (НАДН-дегидрогеназу). Повышает синтез альбуминов, белков миофибрилл, фактора эластичности сосудов, поддерживает активность АТФазы, креатинкиназы, ферментов поджелудочной железы и кишечника.

Антикоагулянты непрямого действия являются стереоструктурными аналогами витамина К. По конкурентному принципу они блокируют НАДН-эпоксидредуктазу. Это нарушает восстановление неактивного окисленного эпоксида витамина К в активный гидрохинон. Прекращается γ-карбоксилирование II, VII, IX, X факторов свертывания, а также противосвертывающих протеинов С и S (см. рис. 50.1). Период полуэлиминации факторов свертывания длительный (6-72 ч), поэтому антикоагулянты действуют после латентного периода. На его протяжении элиминируются факторы свертывания, активированные ранее, до приема антикоагулянтов. В латентном периоде свертывание крови может даже повышаться из-за быстрой инактивации эндогенных антикоагулянтов (протеинов С и S), так как их период полуэлиминации короче, чем у факторов свертывания II и X (табл. 50.2). После отмены антикоагулянтов непрямого действия свертывание крови возвращается к исходному уровню спустя 24-72 ч.

Антикоагулянты непрямого действия являются производными 4-оксикумарина (аценокумарол, варфарин) или индандиона (фениндион) (табл. 50.3).

Таблица 50.2. Период полуэлиминации свертывающих и противосвертывающих факторов крови

Фактор	Период полуэлиминации, ч
II	50-60
VII	6-7

IX	18-30
X	48-72
Протеин С	6-8
Протеин S	30

Таблица 50.3. Антикоагулянты непрямого действия

Антикоагулянт	Период полужизни, ч	Начало действия, ч	Продолжительность действия, ч
Аценокумарол	9	24-48	48-72
Варфарин	32-54	12-72	36-72
Фениндион	6	8-10	24-64

Антикоагулянты непрямого действия хорошо (80-90% дозы) всасываются из кишечника, в значительной степени (90-95%) связываются с альбуминами плазмы, окисляются изоферментом 2C9 цитохрома P450 с образованием неактивных метаболитов. Выводятся с мочой в неизменном виде и в виде метаболитов. Период полужизни варьирует от 6 до 54 ч.

Антикоагулянты непрямого действия применяют для профилактики и лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей и таза и связанных с ним тромбозомболических осложнений; профилактики ишемического инсульта и системных тромбозомболий при фибрилляции предсердий. Их назначают также для вторичной профилактики после инфаркта миокарда и ишемического инсульта, если неэффективны антиагреганты. Наиболее стабильное противосвертывающее действие оказывает **варфарин**. Он состоит из S-энантиомера и в 2-5 раз менее активного R-изомера.

Известны два подхода к лечению антикоагулянтами непрямого действия. Если нет экстренной необходимости в противосвертывающей терапии (например, при постоянной форме фибрилляции предсердий), антикоагулянты назначают в средней поддерживающей дозе. Она обеспечивает стабильное удлинение протромбинового времени через 4-7 сут. В начале лечения протромбиновое время определяют ежедневно, пока оно не увеличится до терапевтического уровня, затем 3 раза в неделю.

В неотложных ситуациях, когда необходимо получить быстрый противосвертывающий эффект, применяют препараты гепарина и антикоагулянты непрямого действия в большой дозе. После повышения протромбинового времени до желаемого уровня препараты гепарина отменяют и переходят на лечение антикоагулянтами непрямого действия в поддерживающих дозах.

Вычисляют протромбиновый индекс - отношение среднего протромбинового времени нормальной плазмы (11-14 с) к протромбиновому времени у больного. Протромбиновый индекс уменьшают до 30-50%. Международное нормализованное отношение, учитывающее влияние на протромбиновое время используемого в лаборатории тромбoplastина, должно составлять 2-3.

Лечение антикоагулянтами непрямого действия обычно продолжают 3-4 мес, хотя может потребоваться более длительное, даже пожизненное их применение.

В период лечения антикоагулянтами непрямого действия следует избегать колебаний свертывания крови. Для этого из диеты исключают продукты, богатые витамином К (разрешается употребление сырых овощей с содержанием витамина К не более 250 мкг/сут), не назначают лекарственные средства, как ослабляющие действие антикоагулянтов (препараты витамина К, индукторы метаболизма ксенобиотиков, адсорбенты), так и усиливающие их эффект (ингибиторы метаболизма,

антибиотики широкого противомикробного спектра). При необходимости витаминотерапии выбирают препараты, не содержащие витамин К. Количество алкоголя не должно превышать 25 г/сут в пересчете на абсолютный этанол.

При лечении антикоагулянтами непрямого действия у 25-30% больных возникает кровотечение. Кровотечение у кардиологических больных опасно не только тем, что пациенты могут умереть от кровопотери, но оно повышает риск инфаркта миокарда и мозгового инсульта. Это обусловлено вторичной активацией гемостаза после кровотечения и вынужденной отменой антикоагулянтов и антиагрегантов. Установлен полиморфизм гена изофермента 2С9, катализирующего окисление варфарина. У носителей мутантного аллеля выше риск кровотечения. Известны также мутации гена эпоксидредуктазы. Для точного дозирования варфарина желательно проводить фармакогенетический анализ. Полиморфизм генов меньше сказывается на эффектах аценокумарола и фениндиона. При кровотечении антикоагулянты отменяют, назначают ме-надиона натрия бисульфит, внутривенно вводят препараты факторов свертывания крови. Антикоагулянты могут вызывать синдром «пурпурных пальцев», геморрагический некроз кожи, гепатит и диспепсические расстройства.

Противопоказания к назначению антикоагулянтов непрямого действия такие же, как и у препаратов гепарина. Риск кровотечения возрастает при любых инвазивных вмешательствах (стоматологических, офтальмологических, урологических процедурах, фиброскопии с биопсией, хирургических операциях, ангиографии, инъекциях). Следует обратить внимание на недопустимость приема антикоагулянтов непрямого действия при беременности. Варфарин может вызывать в 5% случаев «варфариновый синдром плода». Его признаки - выступающая форма лба, седловидный нос, обструкция верхних дыхательных путей вследствие недоразвития хрящей трахеи и бронхов, кальцификация эпифизов. Наиболее опасно лечение антикоагулянтами непрямого действия женщин на сроке беременности 6-9 нед.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НАФИБРИНОЛИЗ

СТИМУЛЯТОРЫ ФИБРИНОЛИЗА (ТРОМБОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА)

Стимуляторы фибринолиза способствуют растворению фибриновых тромбов. Патологические тромбы образуются в пораженных атеросклерозом артериях, при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови или являются следствием эмболии.

В течение первых нескольких часов после образования тромбы находятся в нестабильном состоянии, так как активируются механизмы фибринолиза. При преобладании тромбогенных факторов над фибринолитическими тромбы стабилизируются. Тромбоз коронарных артерий проявляется клиническими симптомами нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда, в тяжелых случаях наступает внезапная коронарная смерть. При тромбозе сосудов головного мозга развивается ишемический инсульт.

В печени синтезируется профермент плазминоген (профибринолизин), в крови он активируется с образованием плазмина (фибринолизина). Различают два типа активаторов плазминогена:

- внутренние (плазменные) активаторы - фактор ХПа (фактор Хагемана);
- внеплазменные (тканевые) активаторы - протеолитические ферменты эндотелия сосудов и почек, продукты жизнедеятельности бактерий.

Сериновая протеаза плазмин катализирует протеолиз фибрина, фибриногена, факторов свертывания Va (акцелерина), VШа (антигемофильного глобулина), XIIa, а также компонентов комплемента, гормона роста и глюкагона. В крови плазмин быстро инактивируется антиплазминами.

Венозные тромбы лизируются легче артериальных. При лечении тромбоэмболии легочной артерии, вызываемой венозными тромбами, требуются меньшие дозы тромболитических средств, чем для терапии инфаркта миокарда.

В группе тромболитиков различают фибриннеспецифические и фибрин-специфические средства. Фибриннеспецифические средства активируют плаз-миноген, связанный с фибрином внутри тромбов и циркулирующий в крови. Они катализируют лизис фибрина тромбов и фибриногена крови, поэтому могут вызывать кровотечение.

Фибринспецифические тромболитики активируют преимущественно плаз-миноген, ассоциированный с фибрином тромбов, при этом фибрин действует как кофактор. Комплекс фибрин-плазмин устойчив к инактивации под

влиянием антиплазминов. Фибринспецифические тромболитические средства эффективнее растворяют тромбы и реже вызывают кровотечение. Тром-болитические средства вводят внутривенно и интратеартериально. Сведения о них приведены в табл. 51.1, 51.2.

Таблица 51.1. Тромболитические средства

Препарат	Происхождение	Преимущества	Недостатки
<i>Фибриннеспецифические тромболитические средства</i>			
Стрептокиназа	Белок, полученный из культуры β-гемо-литического стрептококка группы С	Хорошо изучена, не создает риска кровоизлияния в головной мозг	Вызывает медленный и неполный лизис тромбов, требует повторных введений, противопоказана при артериальной гипертензии
Урокиназа	Фермент, полученный методом генной инженерии	Не вызывает аллергии, не создает риска кровоизлияния в головной мозг	При высокой стоимости тромболитического лечения, сохраняется высокая эффективность
<i>Фибринспецифические тромболитические средства</i>			
Проурокиназа	Биосинтетический или генно-инженерный препарат	Обладает высокой тромболитической активностью	Не исключен риск кровотечения
Алтеплаза	Генно-инженерный препарат тканевого активатора плазминогена человека	Обеспечивает высокоэффективный тромболитический лизис, хорошо изучена, не вызывает аллергии и кровоизлияния в мозг	Сложный режим введения
Тенектеплаза	Генно-инженерный препарат тканевого активатора плазминогена человека	Характеризуется простым режимом введения, высокой тромболитической активностью, не вызывает аллергии	В редких случаях возможно кровотечение

Таблица 51.2. Сравнительная характеристика тромболитических средств

Показатели	Стрептокиназа	Урокиназа	Алтеплаза
Молекулярная масса, кДа	47	33	72
Период полуэлиминации, мин	15-25	15-20	4-8
Связывание с плазминогеном	Непрямое	Прямое	Прямое
Антигенные свойства	+	-	-

Примечание: «+» - наличие антигенных свойств; «-» - их отсутствие.

Фибриннеспецифические тромболитические средства

Стрептокиназа - одноцепочечный полипептид с молекулярной массой 47 кДа, не содержит углеводов. Стрептокиназу получают из культуры β -гемо-литического стрептококка группы С.

Стрептокиназа активируется после ковалентного связывания с плазмино-геном. Комплекс стрептокиназа-плазминоген активирует вторую молекулу плазминогена. Плазмин образуется внутри тромбов и в циркулирующей крови. Стрептокиназа катализирует лизис внутрисосудистых тромбов, а также фибриногена и других факторов свертывания в циркулирующей крови. После введения стрептокиназы создается литическое состояние - гипофибриногенемия, повышенный уровень продуктов деградации фибрина и фибриногена. Удлиняются протромбиновое время и АЧТВ.

Период полуэлиминации стрептокиназы составляет 15-25 мин, комплекса стрептокиназа-плазминоген - несколько часов. Тромболитический эффект продолжается 12-24 ч. Стрептокиназа может вызывать кровотечение.

Стрептокиназа как белок бактериального происхождения обладает антигенными свойствами. В крови любого человека циркулируют антитела против стрептокиназы, что обусловлено большой распространенностью стрептококковых инфекций в популяции. Аллергические реакции возникают даже при первом введении стрептокиназы. В дальнейшем титр антител постепенно нарастает и через несколько недель достигает пика, превышающего исходный уровень в 1000 раз. У части больных титр антител возвращается к норме через 6 мес, однако во многих случаях он остается увеличенным на протяжении 2-4 лет. Противострептокиназные антитела становятся причиной не только аллергических реакций, но и привыкания к стрептокиназе. Эффективность тромболитического лечения значительно варьирует в зависимости от титра антител.

Стрептокиназу применяют в первые 24 ч после инфаркта миокарда, при тромбоэмболии легочной артерии, облитерирующем эндартериите, тромбозе центральной артерии и вены сетчатки, тромбозе гемодиализного шунта. Не рекомендуют повторное введение стрептокиназы после проведенного лечения и перенесенной стрептококковой инфекции. Для профилактики анафилактического шока у чувствительных больных перед вливанием стрептокиназы внутривенно вводят преднизолон и/или антигистаминные средства.

Урокиназа - активатор плазминогена урокиназного типа. Синтезируется в форме проурокиназы в эндотелии сосудов и эпителии почечных канальцев. Первоначально урокиназа была выделена из мочи человека. Проурокиназа представляет собой одноцепочечный гликопротеин с молекулярной массой 54 кДа, превращается под влиянием сериновых протеаз в двухцепочечную урокиназу, цепи которой соединены одной дисульфидной связью. В молекуле фибрина урокиназа разрывает связь между аргинином и валином.

Лекарственный препарат урокиназы получают методом генной инженерии. Урокиназа более селективно, чем стрептокиназа, активирует плазмино-ген, связанный с фибрином тромбов, лизирует преимущественно фибрин, а не фибриноген. Период полуэлиминации составляет 15-20 мин. Урокиназу применяют при тромбозе периферических артерий и тромбоэмболии легочной

артерии. Она может вызывать кровотечение, но как фермент человека не стимулирует продукцию антител и редко вызывает аллергические реакции.

Урокиназа - единственный фибринолитический фермент, имеющий специфический рецептор uPAR. Он находится на мембране эндотелия, гладких мышц и фибробластов стенки артерий и совершает быстрые латеральные движения в липидном бислое. После активации рецептора uPAR повышаются синтез транскрипционных факторов и экспрессия генов, отвечающих за пролиферацию и миграцию клеток. Урокиназа, локализованная на переднем крае клеток, вызывает протеолиз матриксных белков и освобождает пространство для перемещения клеток. Кроме того, урокиназа стимулирует рост и ветвление сосудов и нервов, определяет направление их роста (выполняет навигационную функцию), способствует миграции клеток в зону повреждения, ускоряет заживление ран.

Фибринспецифические тромболитические средства

Проурокиназа - генно-инженерный одноцепочечный активатор плазминогена урокиназного типа. В присутствии фибрина тромбов преобразуется в урокиназу, поэтому селективно активирует плазминоген, связанный с фибрином. Растворяет тромбы, не уменьшает содержания фибриногена в

циркулирующей крови. Проурокиназу применяют в первые 6 ч после инфаркта миокарда, при тромбозе центральной артерии и вены сетчатки, для профилактики спаек в глазу после операции по поводу глаукомы. При введении проурокиназы кровотечение возникает редко.

Алтеплаза - генно-инженерный препарат тканевого активатора плазмино-гена, сериновая протеаза с молекулярной массой 72 кДа. Тканевой активатор плазминогена синтезируется в эндотелии сосудов и секретируется в кровь в виде одноцепочечной молекулы, которая превращается в двухцепочечную форму под влиянием плазмина, трипсина, калликреина и фактора Ха (фактора Стюарта-Прауэра).

Уникальное свойство алтеплазы - высокая селективность в отношении плазминогена, связанного с фибрином. По тромболитической эффективности она превосходит стрептокиназу и урокиназу. Период полуэлиминации алте-плазы составляет 4-8 мин. Показания к введению алтеплазы - инфаркт миокарда в первые 12 ч после появления загрудинной боли, тромбоэмболия легочной артерии, ишемический инсульт в первые 4,5 ч после появления симптомов. Алтеплаза редко вызывает кровотечение и лишена антигенных свойств.

Тенектеплаза - генно-инженерный препарат тканевого активатора плаз-миногена. В комплексе с фибрином тромб селективно катализирует превращение плазминогена в плазмин. Обладает высоким сродством к плазминогену тромба, не инактивируется эндогенным ингибитором тканевого активатора плазминогена, деполимеризуется α_2 -антиплазмином. Применяется для тром-болиза в первые часы после инфаркта миокарда. Не вызывает аллергических реакций, редко вызывает кровотечение.

Тромболитическое лечение проводят под контролем протромбинового времени, АЧТВ (увеличивают вдвое), уровня фибриногена и продуктов его деградации, гематокрита, количества тромбоцитов в крови. Если в предшествующие 3-6 мес больной получал стрептокиназу, то при необходимости повтор-

ного тромболиза следует использовать другие тромболитики во избежание анафилактического шока.

Среди побочных эффектов тромболитических средств наиболее опасно кровотечение, при этом у 0,1-1% больных возникает внутричерепное кровоизлияние. Для остановки кровотечения вливают в вену ингибиторы фибрино-лиза - аминокапроновую, аминотетилбензойную, транексамовую кислоты, апротинин .

Противопоказания к введению тромболитических средств аналогичны противопоказаниям к применению антикоагулянтов. Тромболитические средства не применяют при сосудистых заболеваниях головного мозга, обширных ожогах, переломах костей, дегенеративных изменениях в артериях у людей старше 75 лет, тромбозе глубоких вен нижних конечностей и наличии тромба в полостях сердца (из-за опасности тромбоэмболии легочной артерии).

ИНГИБИТОРЫ ФИБРИНОЛИЗА

Фибринолиз и растворение сосудистых тромбов тормозят кислоты - аналоги лизина и антиферментное средство апротинин.

Плазмин связывает лизин фибрина и фибриногена и вызывает протеолиз этих белков. Производное лизина **аминокапроновая кислота** по конкурентному механизму блокирует активный центр плазмина и препятствует деполимеризации фибрина и фибриногена. Аналогичное действие оказывают **аминоме-тилбензойная** и **транексамовая кислоты**. Как ингибиторы фибринолиза аминотетилбензойная кислота в 3 раза, транексамовая кислота в 10 раз активнее аминокапроновой кислоты.

Аминокапроновая кислота ингибирует протеолитические ферменты крови, тормозит активность комплемента и продукцию кининов, активирует антитоксическую функцию печени, повышает АД у больных артериальной гипер-тензией.

Аминокапроновую кислоту вводят внутривенно, аминотетилбензойную кислоту - внутривенно и внутримышечно, транексамовую кислоту вливают в вену и принимают внутрь при кровотечении, вызванном активацией фибри-нолиза и гипофибриногемией. Такие состояния возникают при передозировке тромболитических средств, циррозе печени, портальной гипертензии, массивном

переливании консервированной крови. Ингибиторы фибринолиза останавливают носовое кровотечение, кровотечение при язвенной болезни, легочное кровотечение при туберкулезе, бронхоэктазах, митральном стенозе, артериальной гипертензии, а также кровотечение после операций на органах, богатых тканевым активатором плазминогена. Около 10-15% дозы препаратов подвергается биотрансформации в печени, остальное количество выводится в неизмененном виде с мочой. Период полуэлиминации составляет 2 ч. Действие ингибиторов фибринолиза сохраняется на протяжении 1-3 сут после отмены.

Полипептид основного характера **апротинин** ингибирует многие ферменты. Его получают из поджелудочной железы (гордокс*), околоушной железы (контрикал*) и легких (ингитрил*) крупного рогатого скота. Апротинин образует неактивные комплексы с плазмином (в том числе ассоциированным со

стрептокиназой), трипсином, калликреином, другими протеазами и гепарином. Апротинин тормозит фибринолиз, продукцию кининов, уменьшает воспаление в дыхательных путях, ослабляет аллергический компонент бронхиальной астмы и повреждающее влияние трипсина на поджелудочную железу при остром панкреатите.

Апротинин после внутривенного введения сразу же создает максимальную концентрацию в плазме, но она быстро снижается из-за экскреции с мочой, при этом апротинин деполимеризуется в эпителии проксимальных извитых канальцев почек. Период полуэлиминации колеблется в широких пределах - от 40-60 мин до 7-12 ч в зависимости от качества препаратов и функционального состояния почек. Апротинин применяют для остановки кровотечения при аортокоронарном шунтировании, других хирургических операциях, а также вводят при остром панкреатите.

Ингибиторы фибринолиза назначают под контролем уровня фибриногена и активности плазмина в крови, при применении антиферментных средств дополнительно определяют активность амилазы и других ферментов в крови и моче.

При лечении аминокaproновой кислотой и ее аналогами могут возникать головокружение, миопатия, тошнота, диарея, симптомы, напоминающие воспаление верхних дыхательных путей. Передозировка опасна развитием тромбоза и тромбоэмболии.

Апротинин как полипептид может вызывать анафилактические реакции - сосудистый коллапс, расстройство мозгового кровообращения. Перед его введением проверяют индивидуальную чувствительность с помощью кожной пробы. При длительном применении апротинин создает опасность почечной недостаточности.

Ингибиторы фибринолиза противопоказаны при повышенном свертывании крови, высоком риске тромбоэмболических состояний, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, почечной недостаточности, беременности, грудном вскармливании.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПОВЫШАЮЩИЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

Синтетический препарат витамина К, пролекарство **менадиона натрия бисульфит** в печени преобразуется в активный витамин К₁. Повышает свертывание крови при приеме внутрь через 12-24 ч, после внутримышечной инъекции - спустя 2-3 ч. Применяют при кровотечении вследствие гипопротромбинемии, вызванной дефицитом витамина К, кровотечении после травмы и хирургической операции, маточном кровотечении, геморрагической болезни новорожденных. Менадиона натрия бисульфит обладает свойствами сильного окислителя и может вызывать гемолиз и образование метгемоглобина, особенно при дефектах метгемоглобинредуктазы, Г-6-ФД и глутатионредуктазы эритроцитов.

Тахокомб* представляет собой коллагеновую губку, покрытую тромбином и фибриногеном. Наносят на раны. Под влиянием тромбина фибриноген превращается в фибрин-мономер. Затем он полимеризуется. При участии фактора свертывания XIII (фибринстабилизирующий фактор,

трансглутаминаза) полимеры сшиваются с образованием тромба в кровотокающих сосудах. Коллагеновая пленка закрывает рану, что ускоряет заживление.

Губка гемостатическая коллагеновая* - пористые пластины, содержащие коллаген, антисептики нитрофура и борную кислоту. После нанесения на рану способствует остановке капиллярного кровотечения, оказывает проти-вомикробное действие. Коллаген медленно рассасывается. Применяют при капиллярном кровотечении из синусов твердой мозговой оболочки, костномозгового канала, лунки после удаления зуба, для остановки кровотечения из паренхиматозных органов после хирургической операции.

Для лечения гемофилии применяют рекомбинантные факторы свертывания.

Эптаког альфа (активированный) является препаратом фактора свертывания крови VIIa (конвертин) с молекулярной массой 50 кДа. Получают методом генной инженерии из клеток почек китайского хомячка. Активирует фактор свертывания X (фактор Стюарта-Прауэра). Фактор Xa вместе с фосфолипидами, фактором Va (акцелерин) и ионами кальция катализирует превращение протромбина в тромбин. Период полуэлиминации эптакога альфа - 4-6 ч.

Эптаког альфа (активированный) вводят внутривенно для остановки массивного кровотечения и профилактики кровотечения при хирургических операциях у пациентов с наследственной или приобретенной гемофилией, а также при изолированном дефиците фактора VII и тромбастении Гланцмана, если определяются антитела к рецептору IIb/IIIa тромбоцитов.

Октоког альфа - фактор свертывания крови VIII (антигемофильный глобулин), получают по технологии генной инженерии из клеток яичников китайского хомячка. В крови активируется фактором Виллебранда. Фактор VIIIa функционирует как кофактор фактора IXa, совместно с ним и ионами кальция активирует фактор X. Период полуэлиминации октокога альфа - 15-20 ч. **Туроктоког альфа** отличается полной очисткой от других белков и присутствием в молекуле сульфатированных остатков тирозина. Высокоочищенный **си-моктоког альфа** получают по технологии генной инженерии из клеток почек эмбриона человека. Препараты фактора свертывания VIII вливают внутривенно при гемофилии А - наследственном нарушении синтеза фактора VIII. Заместительная терапия повышает уровень фактора VIII в плазме и препятствует кровотечению.

Нонаког альфа - фактор свертывания крови IX (фактор Кристмаса, компонент плазменного тромбопластина) с молекулярной массой около 55 кДа, получают методом генной инженерии из клеток яичников китайского хомячка. По внешнему пути свертывания крови фактор IX активируется фактором VIIa и тканевым фактором, по внутреннему пути - фактором XIa (плазменный предшественник тромбопластина). Активированный фактор IXa в комбинации с фактором VIIIa и ионами кальция активируют фактор X. Период полуэлиминации наонакога альфа - 16-33 ч. Его вливают внутривенно при гемофилии В - наследственном дефекте синтеза фактора IX.

Рекомбинантные факторы свертывания могут вызывать озноб, головную боль, головокружение, ухудшение памяти, тремор, боль в горле, одышку, кашель, необычный привкус во рту, тошноту, рвоту, конъюнктивит, кожную сыпь. При повторном введении образуются антитела, нейтрализующие факторы VIII и IX. Препараты факторов свертывания противопоказаны при аллергии на белки хомячка, мыши или крупного рогатого скота. Применение при беременности допустимо по жизненным показаниям. На время введения препаратов прекращают грудное вскармливание.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МАКРОЦИТАРНОЙ АНЕМИИ

ВИТАМИН B₁₂

Средняя суточная потребность в витамине B₁₂ составляет 2-5 мкг, минимальная гигиеническая норма - 1 мкг. Витамин B₁₂ образуется пропионовокислыми бактериями кишечника, поэтому содержится в продуктах животного происхождения - мясе, печени (10 мкг/100 г). Меньшее количество витамина находится в молоке, сыре, яйцах, рыбе. Он отсутствует в растениях, за исключением бобовых, у

которых образуется клубеньковыми бактериями. Вегетарианцы могут получать достаточное количество витамина В₁₂, употребляя в пищу бобовые.

История изучения витамина В₁₂ насчитывает более 180 лет и две Нобелевские премии. В 1824 г. Томас Аддисон описал клинические признаки макроцитарной анемии, в 1872 г. Антон Бирмер предложил называть это заболевание прогрессирующей пернициозной анемией (от лат. *perniciosus* - губительный). В 1925 г. Джордж Уипл установил, что в печени образуются стимуляторы эритропоэза. В 1934 г. Уипл, Джордж Майнот и Уильям Мерфи получили Нобелевскую премию за открытие лечебного эффекта сырой печени при макроцитарной анемии (требовалось съедать более 200 г/сут). Спустя несколько лет были получены экстракты печени, обладающие ее терапевтическим эффектом. В 1929 г. Уильям Касл предсказал участие внутреннего фактора в механизме всасывания в кровь внешнего противоянемического фактора. В 1947 г. Риккс, Смит и Паркер идентифицировали внешний фактор Касла как витамин В₁₂ и выделили его в кристаллической форме. Биохимик Дороти Кроу-фут-Ходжкин установила химическую структуру и механизм действия витамина В₁₂. За это исследование она в 1964 г. была удостоена Нобелевской премии по химии.

Известно, что в конце 1937 г. выдающийся английский драматург Джордж Бернард Шоу (1856-1950) заболел макроцитарной анемией. До этого более 50 лет он был строгим вегетарианцем. Шоу категорически возражал против лечения инъекциями печеночного экстракта. Друг и сосед Шоу, Сэн-Джон Эрвин, рассказывал: «Жена Шоу, Шарлотта, все уладила сама. Если печеночные инъекции необходимы для его выздоровления, значит, он будет делать их, несмотря на все свои вегетарианские убеждения. Шоу подчинился. Шарлотта стала бы делать уколы и насильно, если бы он вздумал сопротивляться». Шоу вскоре выздоровел и вернулся к творческой деятельности (Хьюз Э. Бернард Шоу. Серия «Жизнь замечательных людей». М.: Молодая гвардия, 1968).

Молекула витамина В₁₂ состоит из хромофорной и нуклеотидной частей. Хромофорная часть представляет собой порфирин с четырьмя восстановленными пиррольными кольцами и атомом кобальта, связанным с цианогруппой (цианокобаламин), метилом (метилкобаламин) или дезоксиаденозилом

(дезоксиаденозилкобаламин). По химическому строению хромофор напоминает гем. Препараты витамина В₁₂ нельзя вводить в одном шприце с тиаминем и пиридоксином, так как кобальт их разрушает. Кроме того, витамин В₁₂ усиливает алергизирующее влияние тиамина.

Фармакокинетика

В желудке и тонкой кишке витамин В₁₂ освобождается от белков пищи и присоединяет внутренний фактор Касла - гликопротеин с молекулярной массой 59 кДа. Он образуется в обкладочных (париетальных) клетках желез желудка. Биодоступность витамина В₁₂ в комплексе с внутренним фактором достигает 80-90%, без него - уменьшается до 0-30%.

В тонкой кишке комплекс витамина В₁₂ с внутренним фактором Касла связывается с рецептором на энтероцитах и посредством пиноцитоза доставляется в кровь. Для всасывания необходимы затраты энергии, присутствие желчи, ионов кальция и нейтральная среда, создаваемая натрием гидрокарбонатом сока поджелудочной железы. При избытке в пище витамин В₁₂ всасывается в кровь простой диффузией по градиенту концентрации.

р-Глобулин плазмы транскобаламин II транспортирует витамин В₁₂ в печень, костный мозг и селезенку. При наследственном дефиците транскобаламина II возникают пороки развития нервной системы, панцитопения и макроцитарная анемия. Транскобаламины I и III (кобалофилины) выключают витамин В₁₂ из реакций метаболизма.

Около 90% количества витамина В₁₂ (1-10 мг) находится в печени, ежедневно в метаболических реакциях участвует 0,5-8,0 мкг. Около 3 мкг витамина В₁₂ каждый день секретируется с желчью в кишечник, из этого количества 50-60% повторно всасывается в кровь. При заболеваниях печени и кишечника энтерогепатическая циркуляция нарушается, что повышает риск развития авитаминоза.

Нормальная концентрация витамина В₁₂ в плазме составляет 200-900 пг/мл, при концентрации ниже 150 пг/мл появляются симптомы авитаминоза.

Механизм действия, применение, побочные эффекты

Коферментные формы витамина B_{12} имеют различные биологические значения. Метилкобаламин (CH_3B_{12}) регулирует синтез ДНК и метионина, дезоксиаденозилкобаламин (дезокси B_{12}) необходим для образования миелина нервной ткани (рис. 53.1).

Метилтетрагидрофолат ($CH_3ТГФ$) передает метильную группу ($-CH_3$) витамину B_{12} . В его молекуле цианогруппа заменяется на метил, образуется ме-тилкобаламин. Метилкобаламин метилирует гомоцистеин с образованием ме-тионина, участвует в синтезе бетаина, холина и фосфолипидов.

Освобожденный от метильной группы тетрагидрофолат (ТГФ) присоединяет метилен ($-CH_2-$) в виде мостика между 5-м и 10-м атомами азота, при этом образуется 5,10-метиленТГФ ($5,10-CH_2ТГФ$). Донатор метилена - аминокислота серин - превращается в глицин, для этой реакции необходим витамин B_6 .

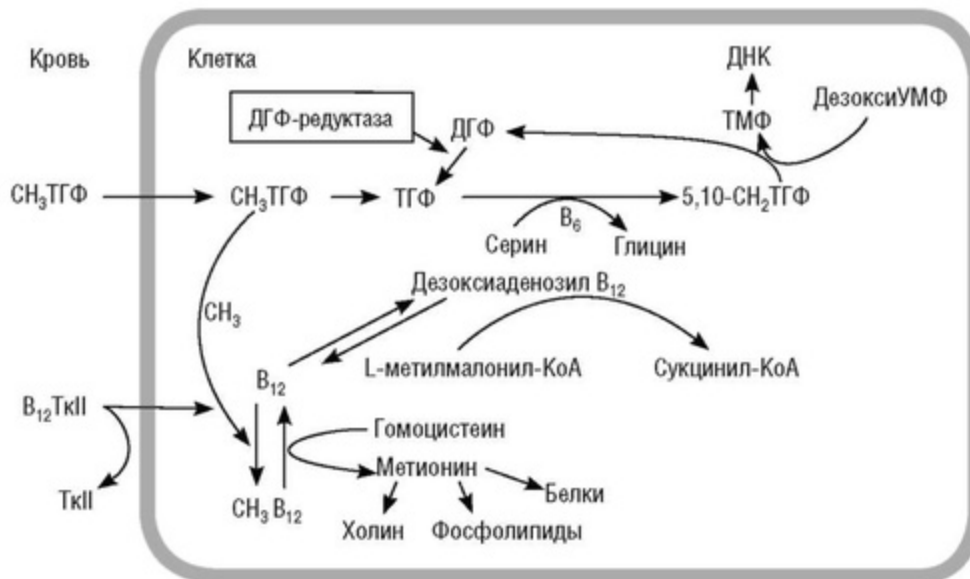


Рис. 53.1. Метаболическая роль витамина B_{12} и фолиевой кислоты: ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота; ДГФ - дигидрофолат; ТГФ - тетрагидрофолат; ТкII - транскобаламин II; дезокси-УМФ - дезоксиуридинмонофосфат; ТМФ - тимидинмонофосфат; КоА - коэнзим А

5,10- $CH_2ТГФ$ передает метиленовую группу предшественнику пиримидиновых оснований - дезоксиуридинмонофосфату (дезоксиУМФ). Затем дезоксиУМФ превращается в специфический компонент ДНК - тимидинмонофосфат. После отдачи метилена 5,10- $CH_2ТГФ$ становится дигидрофолатом. Метаболический цикл завершается восстановлением дигидрофолата в ТГФ под влиянием дигидрофолатредуктазы.

При дефиците витамина B_{12} в клетках эритропоэза нарушается репликация ДНК, созревание ядра отстает от созревания цитоплазмы. Гемопоз становится неэффективным, так как в циркулирующую кровь поступают мегалобластические эритроциты. Они инфильтрируют бронхи, кишечник, влагалище. В крови мегалобласты быстро подвергаются гемолизу вследствие недостаточной активности глутатионредуктазы и низкого содержания восстановленного глутатиона в них. При тяжелом авитаминозе развиваются лейкопения, тромбоцитопения и даже панцитопения.

Дезоксиаденозилкобаламин как кофактор мутаза участвует в изомеризации L-метилмалоновой кислоты в янтарную и устраняет тормозящее влияние метилмалоновой кислоты на синтез миелина.

Наиболее частая причина гипо- и авитаминоза B_{12} - уменьшение количества внутреннего фактора Касла при различных патологических состояниях:

- атрофии слизистой оболочки желудка у больных тяжелым хроническим гастритом, полипозом и сифилисом желудка;
- резекции желудка;

► продукции аутоантител к внутреннему фактору.

Авитаминоз развивается также при заболеваниях кишечника, печени, панкреатите, заражении лентецом широким, дивертикулезе тонкой кишки и

синдроме слепой кишки (гельминт и патогенные бактерии интенсивно потребляют витамин В₁₂).

Для авитаминоза В₁₂ характерны макроцитарная анемия и фуникулярный миелоз (демиелинизация, набухание и деструкция аксонов в коре головного мозга, боковых и задних канатиках спинного мозга). У больных возникают парестезия, расстройства равновесия и координации движений, угнетены сухожильные рефлексы. При прогрессировании авитаминоза развиваются параличи, амнезия, деменция, нарушается зрение, появляются галлюцинации и эпизоды потери сознания.

Для медицинских целей витамин В₁₂ получают методом микробиологического синтеза. Препарат витамина В₁₂ - **цианокобаламин** вводят подкожно и внутримышечно, прием внутрь в составе поливитаминных средств показан только при дефиците витамина в пище.

Профилактическое применение цианокобаламина оправдано у строгих вегетарианцев, при резекции желудка, синдроме мальабсорбции. Инъекции необходимы 1 раз в месяц.

Для лечения макроцитарной анемии цианокобаламин вводят через день или ежедневно в течение 6-12 мес. Самочувствие улучшается через сутки, количество нормобластических эритроцитов (4,0-4,5 млн/мм³) восстанавливается спустя 10-20 сут, функции нервной системы нормализуются через много месяцев. При витаминотерапии уменьшается уровень свободного железа в крови за счет его включения в гемоглобин. Лечение цианокобаламином неэффективно при дефиците железа в организме, инфекциях, воспалительных заболеваниях, опухолях, гипотиреозе, почечной недостаточности.

Пациенты с неврологическими осложнениями, тромбоцитопенией, лейкопенией требуют немедленного введения эритроцитарной массы, цианокобаламина и фолиевой кислоты.

Цианокобаламин назначают также при постгеморрагической железодефицитной и апластической анемии, невралгии тройничного нерва, радикулите, параличах, гепатите и циррозе печени, в период выздоровления после тяжелой операции. У детей витаминотерапия показана при недоношенности, гипотрофии, болезни Дауна, церебральном параличе, метилмалоновой ацидурии.

Цианокобаламин хорошо переносится больными и лишь изредка вызывает побочные эффекты: повышение свертывания крови, увеличение количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, нервное возбуждение, тахикардию, боль в области сердца, аритмию (вследствие гипокалиемии), аллергические реакции.

Препараты витамина В₁₂ противопоказаны при тромбозах, тромбоэмболии, эритроцитозе, инфаркте миокарда, доброкачественных и злокачественных новообразованиях, оптической атрофии Лебера (наследственной атрофии зрительных нервов с быстрым развитием двусторонней центральной скотомы).

ФОЛIEВАЯ КИСЛОТА

Фолиевая кислота была открыта английскими учеными. В 1932 г. Люси Уиллс описала лечебный эффект гидролизата дрожжей при макроцитарной

анемии у прачек в Бомбее. Гидролизат содержал фолиевую кислоту (от лат. *folium* - лист). В 1941 г. Генри Митчелл выделил фолиевую кислоту (витамин В_c) из листьев шпината.

Средняя суточная потребность в фолиевой кислоте у взрослых - 50 мкг, она возрастает при беременности (до 400-800 мкг), кормлении грудным молоком (до 300-600 мкг), гемолитической анемии, выздоровлении после тяжелых операций. Дети в первом полугодии жизни должны получать 40 мкг/сут, во втором - 20 мкг/сут, в возрасте с 2 до 12 лет - 200 мкг/сут фолиевой кислоты.

Фолиевая кислота содержится в зеленых листьях растений, овощах, фруктах, злаках, бобах, сыре, печени, дрожжах, синтезируется микрофлорой кишечника. При кулинарной обработке продуктов может разрушаться до 90% витамина.

По химической структуре фолиевая кислота - птероилглутаминовая кислота. Основную часть ее молекулы составляет птеридиновое кольцо, связанное метиленовым мостиком с ПАБК. В свою очередь, ПАБК соединена амидной связью с L-глутаминовой кислотой.

Фармакокинетика

В пище фолиевая кислота находится в форме полиглутамата. Отщепление остатков глутаминовой кислоты катализирует фермент слизистой оболочки тонкой кишки - фолатдеконъюгаза (птероил-γ-глутамилкарбоксипептидаза). Ее активность снижается при хроническом алкоголизме, тропическом и нетропическом спру (от англ. sprue).

В энтероцитах фолиевая кислота сначала восстанавливается дигидрофолат-редуктазой в ТГФ, затем присоединяет метил и превращается в 5-CH₃ТГФ, поступающий в кровь. 5-CH₃ТГФ участвует в энтерогепатической циркуляции.

В плазме ТГФ и в меньшей степени 5-CH₃ТГФ связываются с альбуминами. Концентрация фолатов в плазме составляет 4-20 нг/мл, при концентрации ниже 4 нг/мл возникают симптомы авитаминоза. Общее содержание фолатов в организме - 5-10 мг (наибольшее количество находится в печени и ликворе). Фолиевая кислота элиминируется с мочой.

Дефицит фолиевой кислоты возникает при заболеваниях кишечника и печени, злоупотреблении алкоголем, гемолитической анемии. Всасывание фолиевой кислоты нарушают противоэpileптические средства (фенитоин, фенобарбитал, примидон), инактивацию в печени ускоряют индукторы метаболизма. Метотрексат и триметоприм ингибируют дигидрофолатредуктазу.

Фолиевая кислота транспортируется через плаценту к плоду, в его плазме и эритроцитах создает концентрацию соответственно в 5 и 2 раза более высокую, чем в плазме и эритроцитах матери. Витамин выделяется с грудным молоком.

Механизм действия, применение

ТГФ играет роль акцептора одноуглеродных остатков. Они присоединяются к азоту в положениях 5 и 10 птеридина или образуют мостик между этими атомами азота с формированием нового пятичленного кольца.

Наиболее важные коферментные формы ТГФ приведены в табл. 53.1.

Таблица 53.1. Коферментные формы тетрагидрофолата

Позиция	Радикал	Вещество
N5	-CH ₃	Метилтетрагидрофолат
N5	-CHO	Фолиниевая кислота (цитроворум-фактор)
N5	-CHNH-	Формилиминотетрагидрофолат
N10	-CHO	10-Формилтетрагидрофолат
N10	-CH ₂ OH	Оксиметилтетрагидрофолат
N5-10	-CH-	5,10-Метенилтетрагидрофолат
N5-10	-CH ₂ -	5,10-Метилентетрагидрофолат

Фолиевая кислота участвует во многих биохимических реакциях:

- ▶ превращении гомоцистеина в метионин (5-CH₃ТГФ отдает метил гомо-цистеину при участии кофактора - витамина В₁₂);
- ▶ трансформации серина в глицин (ТГФ присоединяет метилен от серина);
- ▶ синтезе ТМФ (5,10-метиленТГФ передает метилен дезоксиУМФ);
- ▶ метаболизме гистидина;
- ▶ включении атомов углерода в кольцо пуриновых оснований.

Симптомы авитаминоза фолиевой кислоты: макроцитарная анемия, лейкопения, диарея. Неврологические расстройства ограничиваются раздражительностью, сонливостью, ухудшением памяти.

Макроцитарная анемия у добровольцев, получавших пищу, лишенную фо-лиевой кислоты, развивалась через 10-12 нед - раньше чем при недостатке витамина В₁₂.

В медицинской практике используют синтетический препарат **фолиевой кислоты** для приема внутрь. Она входит также в состав многих поливитаминных средств.

Для профилактики авитаминоза фолиевую кислоту назначают недоношенным детям, ее также применяют при беременности, грудном и искусственном вскармливании, парентеральном питании, гемолитической и постгеморрагической железодефицитной анемии, приеме антибиотиков и сульфаниламидов.

Лечебное применение фолиевой кислоты одновременно с цианокобалами-ном необходимо при макроцитарной анемии и спру.

При адекватном лечении фолиевой кислотой пациентов с макроцитарной анемией эритропоэз нормализуется через 48 ч, ретикулоциты появляются спустя 3 сут. Кроме того, значительно уменьшается концентрация свободного железа в крови, прекращается диарея.

Макроцитарная анемия у больных цингой резистентна к лечению фолие-вой кислотой и цианокобаламином.

Фолиевая кислота вызывает диспепсические расстройства. Ослабляет про-тивосудорожный эффект противозападных средств, что может стать причиной судорожных припадков у больных эпилепсией.

Глава 54 ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА

Железо - эссенциальный микроэлемент, компонент гемоглобина и миогло-бина, участвует в функционировании ферментов дыхательной цепи митохондрий и антиоксидантных ферментов, синтезе ДНК, процессах детоксикации (в составе цитохрома Р450) и формировании иммунитета (фагоцитозе, синтезе иммуноглобулинов, комплемента, пропердина, лизоцима, интерферонов). Известно около 100 ферментов, содержащих железо или нуждающихся в его присутствии для поддержания активности. При избытке железа активируется пере-кисное окисление липидов, могут возникать мутагенез и канцерогенез.

Эмпирическое применение железа для лечения анемии было известно в глубокой древности. Врачи Древней Греции назначали прокаленное железо при слабости, чтобы придать больным силу бога войны Ареса. Железо считали символом этого бога. В Древнем Риме врач Авл Корнелий Цельс (I в. до н.э.) рекомендовал пациентам с увеличенной селезенкой пить воду, в которой кузнецы остужали раскаленное железо. Цельс заметил, что у животных, получавших такую воду, значительно уменьшалась масса селезенки.

Современные подходы к медицинскому применению железа предложил в 1746 г. английский врач Томас Сиденхем (1624-1689). Он назначал больным анемией стальные опилки в красном вине. В 1832 г. французский врач Пьер Бло предложил для лечения хлороза (железодефицитной анемии у женщин)

принимать пилюли, содержащие железа закисного сульфат и калия карбонат. В течение почти 100 лет потомки Бло рекламировали по всему свету «подлинные пилюли доктора Бло».

ПОТРЕБНОСТЬ В ЖЕЛЕЗЕ И ЕГО КИНЕТИКА

Суточная потребность в железе составляет у взрослых мужчин около 1-2 мг, у женщин - 2-3 мг. В последнем триместре беременности и у детей она повышается до 5-6 мг, при железодефицитной анемии - до 20-30 мг.

При нормальном сбалансированном питании в пище содержится 6 мг железа на 1000 ккал. Большое количество железа (>5 мг/100 г) находится в мясе, печени, яичных желтках, устрицах, пивных дрожжах, зародышах пшеницы, фасоли, орехах, сушеных фруктах. Меньше 1 мг железа в 100 г содержится в молоке и корнеплодах. Источником небольшого количества железа может быть стальная посуда.

Железо в количестве 1-3 мг/сут всасывается в двенадцатиперстной кишке. При дефиците железа в пище, истощении его депо, усилении эритропоэза всасывание возрастает до 4-6 мг/сут. Всасывание железа связано с жизненным циклом энтероцитов - начинается в многопрофильных клетках-предшественниках крипт и завершается в зрелых энтероцитах верхней части ворсинок.

Механизмы всасывания гемового и негемового железа различаются. Гем, содержащий Fe^{2+} , всасывается в неизменном виде с биодоступностью 40-50%. Транспортёр через апикальную мембрану служит белок - носитель гема 1 (HCP1). В энтероцитах железо высвобождается из гема при участии ге-моксигеназы.

Негемовое железо характеризуется более сложным механизмом всасывания (рис. 54.1). Его биодоступность составляет 1-3%. Всасывание негемового Fe^{2+} втрое выше, чем Fe^0 и Fe^{3+} . Неионизированное железо окисляется в Fe^{2+} под влиянием хлористоводородной кислоты желудочного сока, Fe^{3+} восстанавливается в Fe^{2+} при участии содержащей медь ферроредуктазы апикальной мембраны энтероцитов. Восстановлению способствует аскорбиновая кислота. В транспорте негемового Fe^{2+} через апикальную мембрану энтероцитов участвуют содержащие марганец транспортеры двухвалентных металлов. Всасывание увеличивают пептиды, аминокислоты, витамин B_{12} , ухудшают - фосфаты, фитины, танин.

В энтероцитах Fe^{2+} окисляется в Fe^{3+} ферментами с феррооксидазной активностью (гефестином базальной мембраны, церулоплазмином цитоплазмы). Эти ферменты содержат медь. В транспорте Fe^{3+} через базолатеральную мембрану участвует ферропортин.

Энтероциты получают сигналы о потребности в железе от различных тканей. Основной сигнальной молекулой служит гепсидин - гормоноподобный полипептид печени из 25 аминокислот, содержащий дисульфидные связи. При высоком содержании железа в организме гепсидин ингибирует ферропортин, что тормозит всасывание железа в кишечнике и его освобождение из

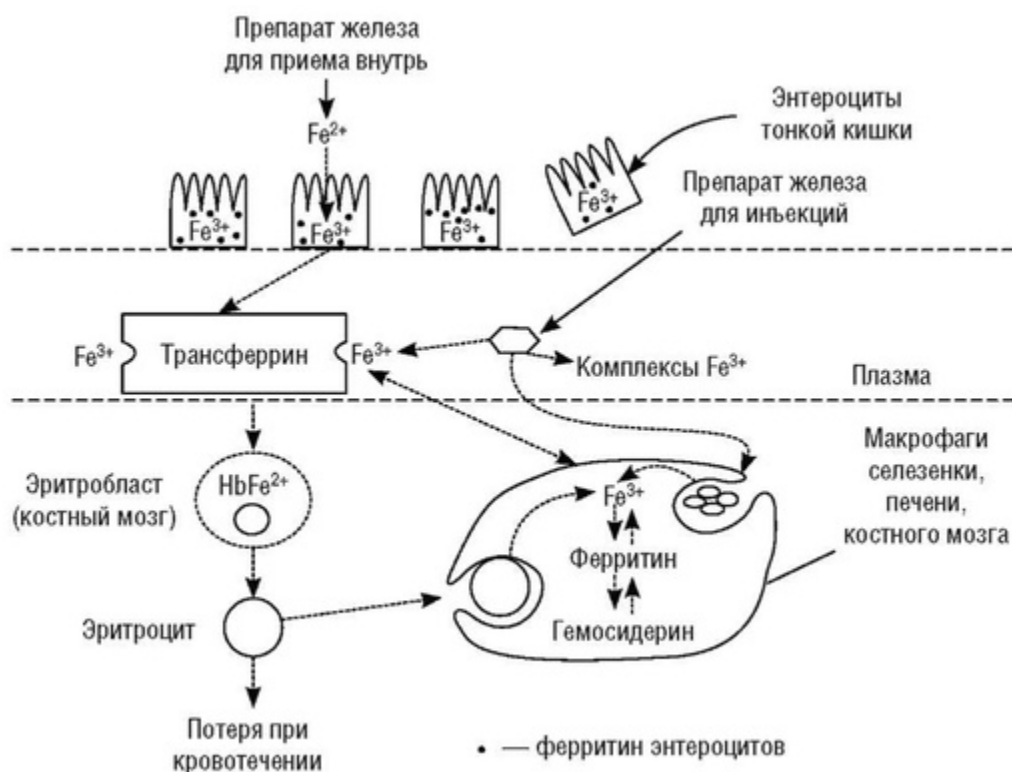


Рис. 54.1. Фармакокинетика препаратов железа для приема внутрь и инъекций

макрофагов. Синтез гепсидина возрастает под влиянием интерлейкина-6 при инфекции, воспалении и опухолях, при этом возникает опасность железодефицитной анемии. Напротив, продукция гепсидина тормозится при дефиците железа в организме, гипоксии и высокой активности эритропоэза (независимо от запасов железа). Сигнал на торможение продукции гепсидина поступает от рецептора трансферрина.

Часть Fe³⁺ задерживается в энтероцитах в форме ферритина. Если железо ферритина не используется в течение 2-3 сут, то оно теряется при десквамации эпителия.

В плазме трехвалентное железо транспортируется апотрансферрином - β_1 -гликопротеином с молекулярной массой 76 кДа. Два атома Fe³⁺ связываются с двумя активными центрами апотрансферрина с образованием трансферрина (сидерофиллина). Две трети молекул апотрансферрина не участвуют в транспорте железа и составляют латентную связывающую емкость.

Трансферрин доставляет Fe³⁺ в клетки всего организма, наибольшее количество - в костный мозг, ретикулоэндотелиальную систему, скелетные мышцы. В клетках трансферрин взаимодействует с трансферриновыми рецепторами, пиноцитозом погружается в цитоплазму и в кислой среде эндосом отщепляет Fe³⁺. Кислую среду создает протонная АТФаза.

Трехвалентное железо восстанавливается в Fe²⁺ НАДН-зависимой ферро-оксидазой и участвует в физиологических процессах.

Общее количество железа в организме составляет 2-6 г (у мужчин - 50 мг/кг, у женщин - 37 мг/кг): 70% находится в гемоглобине (Fe²⁺), 10% - в миоглобине (Fe²⁺), геминовых и негеминовых ферментах (Fe²⁺, Fe³⁺), 20% депонировано в составе ферритина (Fe³⁺). У кормящих Fe²⁺ содержится в лактоферрине молока. К геминовым ферментам относят цитохромы, каталазу, пероксидазу, к негеминовым - сукцинатдегидрогеназу, ацетил-КоА-дегидрогеназу, НАДН-дегидрогеназу.

Ферритин - комплекс Fe³⁺ и белка апоферритина - присутствует в виде отдельных молекул или образует агрегаты в ретикулоэндотелиальной системе, гепатоцитах, поджелудочной железе, скелетных мышцах. Внутри апоферритина находится полость для полинуклеарного фосфата

гидроксида железа. Одна молекула ферритина депонирует 4000 атомов Fe^{3+} . Агрегаты ферритина, видимые в световом микроскопе, получили название «гемосидерин».

Ежедневно из стареющих эритроцитов в фагосомах макрофагов высвобождается 20-40 мг железа. Из этого количества 80% переносится трансферрином в костный мозг для включения в гемоглобин новых эритроцитов, остальное железо депонируется в составе ферритина и переходит в эритроциты по мере необходимости. Ферритин может полностью обеспечивать железом мужчин в течение 1,5-2 лет, женщин - на протяжении 1-1,5 лет. При нарушении созревания эритроцитов у больных макроцитарной и апластической анемией большая часть железа оказывается в ферритине.

Две трети железа экскретируется с желчью и слущиваемым эпителием кишечника, одна треть - с мочой. Мужчины теряют 1 мг железа в сутки (при дефиците железа в пище - 0,5 мг/сут, при избытке - 1,5-2,0 мг/сут). У женщин потери железа увеличиваются до 1,5-2 мг/сут вследствие менструаций.

На построение тканей плода расходуется около 600 мг железа, с грудным молоком выделяется 20-30 мг/мес.

лечение препаратами железа при железодефицитной анемии

У всех больных железодефицитной анемией необходимо устранить причину дефицита железа и проводить патогенетическое лечение препаратами железа - ферротерапию. Следует подчеркнуть ошибочность мнения о возможности коррекции дефицита железа с помощью пищевых продуктов с высоким содержанием железа. Это миф в представлении о ведении больных железодефицитной анемией.

В медицинской практике используют соли железа и его неионные комплексы. Информация о препаратах железа представлена в табл. 54.1.

Таблица 54.1. Препараты железа

Препарат	Форма выпуска	Содержание элементарного железа, мг
<i>Препараты железа для приема внутрь</i>		
<i>Препараты железа закисного (Fe^{2+}) сульфата</i>		
Железа сульфат (гемофер пролонгатум*)	Драже	105
Железа сульфат (тардиферон*)	Таблетки пролонгированного действия	80
Железа сульфат + [аскорбиновая кислота] (сорбифер дурулес*)	Таблетки	100
Железа сульфат + [аскорбиновая кислота] (ферроплекс*)	Драже	10
Железа сульфат + серин (актиферрин*)	Капсулы	34,5
	Капли	948/100 мл
Железа сульфат + серин + фолиевая кислота (актиферрин композитум*)	Капсулы	34,5

Железа сульфат + фолиевая кислота (гино-тардиферон*)	Таблетки про-лонгированно-го действия	80
Железа сульфат + фолиевая кислота + + цианокобаламин (ферро-фольгамма*)	Капсулы	37
<i>Препараты железа закисного (Fe^{2+}) хлорида</i>		
Железа хлорид (гемофер*)	Капли	44/1 мл
Препарат	Форма выпуска	Содержание элементарного железа, мг
<i>Препараты железа закисного (Fe^{2+}) глюконата</i>		
Тотема*	Раствор для приема внутрь в ампулах	5/1 мл
<i>Препараты железа закисного (Fe^{2+}) фумарата</i>		
Железа фумарат + фолиевая кислота (ферретаб комп*)	Капсулы	50
<i>Препараты железа окисного (Fe^{3+}) протеин сукцинилата</i>		
Ферлатум*	Раствор	40/15 мл
Ферлатум фол*	Раствор	40/15 мл
<i>Неионные препараты железа окисного (Fe^{3+}) на основе гидроксиполимальтозного комплекса</i>		
Железа [III] гидроксид полимальтозат (мальтофер*, феррум лек*)	Жевательные таблетки	100
Железа [III] гидроксид полимальтозат (мальтофер*, сорбитрим*)	Капли	50/1 мл
Железа [III] гидроксид полимальтозат (мальтофер*, феррум лек*)	Сироп	10/1 мл
Железа [III] гидроксид полимальтозат + + фолиевая кислота (мальтофер фол*)	Жевательные таблетки	100
<i>Препараты железа для внутримышечного введения</i>		
Железа [III] гидроксид полимальтозат (мальтофер*)	Раствор	50/1 мл
<i>Препараты железа для внутривенного введения</i>		
Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс (аргеферр*, венофер*)	Раствор	20/1 мл

Железа [III] гидроксид олигоизомальто-зат (монофер*)	Раствор	100/1 мл

Препараты железа для приема внутрь

Биодоступность препаратов железа при приеме внутрь составляет 3-7%, при анемии она может увеличиваться до 25-30%. Лучше всасываются неионные комплексы железа. Серин, цианокобаламин, аскорбиновая и фолиевая кислоты увеличивают поступление железа в кровь. Медь необходима для связывания железа с транспортными белками в процессах всасывания в кишечнике и утилизации в тканях, стимулирует синтез апотрансферрина,

трансферриновых рецепторов, церулоплазмينا, эритропоэтина. Марганец способствует транспорту железа в клетки, участвует в синтезе гема.

При железодефицитной анемии средней степени тяжести ежедневное поступление в костный мозг 60 мг железа обеспечивает усиление эритропоэза в 2-3 раза. Взрослым больным обычно назначают железо внутрь по 150-200 мг/сут. Прием в более высоких дозах не имеет смысла, так как всасывание железа не увеличивается из-за образования гепсидина. При выборе препаратов следует ориентироваться на содержание в них элементарного железа.

Об эффективности лечения судят по увеличению в крови количества ретикулоцитов и эритроцитов, содержания гемоглобина (на 10 г/л за месяц), цветного показателя. Определяют также объем эритроцита, содержание железа в эритроците, показатель анизоцитоза, содержание гемоглобина, уровень в крови железа, ферритина, трансферрина и его растворимых рецепторов, железосвязывающую емкость крови.

При приеме препаратов железа самочувствие больных улучшается через 3-4 сут, число ретикулоцитов повышается через 7-10 сут, количество эритроцитов и содержание гемоглобина восстанавливаются спустя 3-4 нед (у некоторых больных - через 6-8 нед). Поддерживающая терапия препаратами железа в дозе 60-100 мг в сутки необходима, если нет возможности устранить причину анемии.

Препараты железа принимают за 1 ч до еды или через 2 ч после еды, таблетки, капсулы и драже проглатывают, не разжевывая. Не сочетают с солями кальция, фосфатами, тетрациклином, хлорамфениколом, фторхинолонами, а также с молоком, молочными продуктами, чаем, кофе, яйцами, хлебными злаками, бобовыми.

Неионный препарат железа [III] гидроксид полимальтозат разработан как аналог ферритина - содержит окруженное молекулами полимальтозы ядро с большим количеством трехвалентного железа (260 атомов). Оказывает менее выраженное раздражающее влияние, не взаимодействует с лекарственными средствами и пищей, быстрее включается в трансферрин, не вызывает оксидативный стресс и цитотоксические эффекты.

Лечебное действие железа значительно ослабляется при кровотечении. У пациентов с кровотечением количество ретикулоцитов растет без адекватного повышения уровня гемоглобина.

Профилактически препараты железа назначают беременным во II и в III триместрах (в дозе 15-30 мг/сут), в первые 6 нед грудного вскармливания, девушкам-подросткам в период становления менструаций, пожилым людям, а также при хронической кровопотере и лечении макроцитарной анемии цианокобаламином и фолиевой кислотой.

Препараты железа для парентерального введения

Неионные комплексы железа вводят внутримышечно и медленно внутривенно при тяжелом течении анемии, анемии у больных язвенной болезнью, воспалительных заболеваниях кишечника, резекции желудка и кишечника, спру, парентеральном питании, перед операцией в III триместре беременности, непереносимости соединений железа для приема внутрь. Парентеральное введение необходимо во время лечения препаратами эритропоэтина короткого действия, так как через 2-3 ч после инъекции эритропоэтина значительно возрастает включение железа в эритроциты.

За 2-3 сут до перехода на парентеральное введение отменяют препарат железа для приема внутрь. Максимальная доза железа - 100 мг/сут, так как это количество полностью насыщает апотрансферрин, а избыток оказывает токсическое влияние. Скорость наступления терапевтического эффекта при

парентеральном введении железа такая же, как и при назначении внутрь, но количество ферритина восстанавливается быстрее.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА

При приеме внутрь препараты солей железа могут уменьшать аппетит, вызывать абдоминальную боль, тошноту, рвоту, колики, диарею или запор (связывают сероводород). В кишечнике ионы железа денатурируют белки слизистой оболочки с развитием воспаления. Железо, образуя сульфид железа в реакции с сероводородом, окрашивает зубы, кал и реже мочу в черный цвет. У детей при длительном приеме препаратов железа в больших дозах нарушается усвоение фосфора и может развиваться рахит.

При окислении Fe^{2+} в Fe^{3+} образуются свободные радикалы, вызывающие перекисное окисление мембранных липидов, модификацию белков, ДНК и РНК. Неионные комплексы железа меньше повреждают пищеварительный тракт и не провоцируют оксидативный стресс.

При внутримышечном введении препаратов железа возникает боль, образуются инфильтраты, в редких случаях развиваются паховая лимфаденопатия и даже злокачественные опухоли. Внутривенное вливание соединений железа вызывает у некоторых пациентов флебит, повышение температуры тела, головную боль, головокружение, тахикардию, обострение ИБС, металлический привкус во рту, тошноту, рвоту, генерализованную лимфаденопатию, крапивницу, боль в мышцах и суставах. Серьезными побочными эффектами ферротерапии являются анафилактический шок (1 случай на 1 млн инъекций), энцефалопатия с судорожным синдромом, гемолиз, гемохроматоз, лейкоцитоз, патология почек.

Препараты железа противопоказаны при гипохромной анемии на фоне нормального или избыточного содержания железа в организме, нарушении утилизации железа в костном мозге (гемохроматозе, апластической и гемолитической анемии), лейкозе. Кроме того, парентеральное введение железа противопоказано при тяжелой коронарной недостаточности, артериальной гипертензии, остром гломерулонефрите, пиелонефрите, гепатите, почечной и печеночной недостаточности, аллергических заболеваниях.

ОТРАВЛЕНИЕ ПРЕПАРАТАМИ ЖЕЛЕЗА

Острое отравление железом протекает тяжело, особенно при парентеральном введении. У детей в возрасте 1-2 года смерть может наступить при

употреблении внутрь железа в количестве 1-10 г. Причиной отравления у детей иногда становится прием препаратов железа из домашней аптечки, оставшейся после беременности матери (капсулы и драже, содержащие железо, внешне напоминают конфеты).

Железо в токсической концентрации повреждает эндотелий, вызывает массивный гемолиз, паралич артериол и вен, падение АД, повышает проницаемость капилляров, уменьшает ОЦК. Железо активирует перекисное окисление липидов, ингибирует ферменты цикла трикарбоновых кислот.

В клиническом течении острой интоксикации различают четыре стадии:

- ▶ I - через 30-60 мин после приема появляются абдоминальная боль, рвота и диарея с кровью (вследствие диапедеза эритроцитов), бледность, цианоз, вялость, сонливость, ацидоз;
- ▶ II - в течение 8-16 ч состояние улучшается у 80% пострадавших;
- ▶ III - спустя 24 ч возникают сердечно-сосудистый коллапс, судороги, кома;
- ▶ IV - через 1-2 мес развивается рубцевание с непроходимостью желудочно-кишечного тракта.

Для постановки диагноза определяют концентрацию железа в крови и содержимом желудка. Уровень железа в крови выше 3,5 мг/л свидетельствует об опасности для жизни пострадавшего.

Лечебные мероприятия при отравлении железом: борьба с шоком, сосудистым коллапсом, ацидозом, уменьшение дегидратации.

ГЕМОПОЭТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РОСТА

В процессе костномозгового кроветворения ежедневно образуется более 200 млрд клеток. При необходимости продукция клеток крови может возрастать во много раз. Зрелые клетки крови образуются из небольшого числа предшественников. Для их пролиферации и дифференцировки необходимы клеточные и гуморальные факторы: фактор стволовых клеток, эритропоэтин, тромбопоэтин, интерлейкины, гранулоцитарно-макрофагальный, гранулоцитарный и моноцитарно-макрофагальный колониестимулирующие факторы (табл. 55.1).

Факторы роста клеток миелопоэза и лимфопоэза имеют строение глико-протеинов, синтезируются в костном мозге и периферических тканях, действуют в очень малых концентрациях на одну или несколько коммитированных (унипотентных) клеточных линий.

Таблица 55.1. Гемопоэтические факторы роста

Гемопоэтические факторы	Функции
Эритропоэтин (ЕРО)	Стимулирует пролиферацию и созревание клеток-предшественников эритропоэза, повышает пролиферацию
Фактор стволовых клеток (SKF)	Стимулирует ранние полипотентные и коммитированные стволовые клетки, увеличивает число и синергист эритропоэтина, интерлейкинов-1, -3, -6, гранулоцитарно-макрофагального и гранулоцитарного фактора совместно с интерлейкином-7 активизирует образование В-лимфоцитов, вызывает пролиферацию Т-лимфоцитов
Интерлейкины-1, -2, -4, -5, -7, -12	Активируют пролиферацию и функции Т- и В- лимфоцитов, моноцитов, естественных киллеров и макрофагов
Интерлейкины-1, -3, -5, -6, -9, -11	Увеличивают образование колоний эритроцитов, гранулоцитов и макрофагов как синергисты других факторов, участвуют в многочисленных иммунологических процессах (ускоряют пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, стимулируют рост колоний мегакариоцитов и образование тромбоцитов)
Интерлейкин-5	Контролирует жизнеспособность и дифференцировку эозинофилов
Интерлейкин-6	Активирует пролиферацию миеломных клеток
Интерлейкин-8	Повышает миграцию нейтрофилов и базофилов
Интерлейкины-8, -10	Участвуют в многочисленных иммунологических процессах, включая регуляцию функций Т- и В-лимфоцитов
Гемопоэтические факторы	Функции
Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF)	Стимулирует образование колоний гранулоцитов, моноцитов и мегакариоцитов, продукцию нейтрофилов, стимулирует пролиферацию стволовых клеток, интерлейкинов-1, -3, -6. Повышает миграцию и цитотоксичность нейтрофилов, фагоцитарную активность, продукцию в этих клетках супероксидного аниона. Препятствует пролиферации Т-лимфоцитов
Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF)	Повышает образование колоний гранулоцитов и продукцию нейтрофилов, увеличивает фагоцитарную активность нейтрофилов
Моноцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF, CSF-1)	Стимулирует образование колоний предшественников моноцитов и макрофагов, активирует функцию макрофагов в формировании полости в костях для размещения в ней костного мозга

Тромбопоэтин (ТРО)	Стимулирует образование колоний мегакариоцитов и продукцию тромбоцитов

ПРЕПАРАТЫ ЭРИТРОПОЭТИНА

Эритропоэтин - не единственный, но наиболее важный фактор роста, регулирующий эритропоэз. При его недостатке развивается тяжелая анемия.

Эритропоэтин образуется в перитубулярных фибробластах коркового слоя почек (эпоцитах), 10% продуцируется в гепатоцитах и фибробластоподобных клетках Ито печени. У плода и новорожденных преимущественным источником эритропоэтина является печень.

Эритропоэтин - кислый гликопротеин, подвергается гликозилированию, что увеличивает устойчивость к протеолизу и продолжительность циркуляции в крови. В почках образуется смесь различных изоформ эритропоэтина с неодинаковым числом свободных сиаловых кислот в боковых цепях. Самой высокой эритропоэтической активностью обладает изоформа 14. Молекулярная масса эритропоэтина - 30,4 кДа.

В норме в плазме определяются следы эритропоэтина (0,01-0,03 МЕ/мкл). При анемии недостаточное снабжение почек кислородом повышает продукцию эритропоэтина в 1000 раз и более. Гипоксический стимул воспринимается специфическими сенсорными клетками проксимальных извитых канальцев почек. Они образуют фактор- α , активирующий ген эритропоэтина. Период полуэлиминации эритропоэтина составляет 6-8 ч.

Рецепторы эритропоэтина находятся на мембране клеток - предшественников эритропоэза, имеют один пронизывающий мембрану домен, активируют фосфорилирование Янус-киназы и внутриклеточных факторов транскрипции. Рецепторы экспрессируются также в нейронах, сердце, эндотелии и гладких мышцах сосудов. В костном мозге эритропоэтин вызывает митозы клеток-предшественников эритропоэза, защищает их от апоптоза, ускоряет созревание.

В 1977 г. эритропоэтин был выделен из мочи больного апластической анемией, в 1985 г. идентифицирован ген эритропоэтина. С 1987 г. препарат эритропоэтина применяют для лечения анемии у больных с терминальной почечной недостаточностью.

Рекомбинантные (генно-инженерные) препараты эритропоэтина **эпоэтин альфа** и **эпоэтин бета** идентичны нативному эритропоэтину. Они состоят из 165 аминокислот, включают изоформы 9-14, имеют одинаковую аминокислотную последовательность, но отличаются степенью гликозилирования. Период полуэлиминации препаратов эпоэтина - от 4-12 ч (при внутривенном вливании) до 13-28 ч (при подкожной инъекции).

Эпоэтин альфа и эпоэтин бета вводят подкожно или внутривенно 1-3 раза в неделю при анемии, вызванной дефицитом эритропоэтина. Чаще всего эпо-этины назначают больным хронической почечной недостаточностью. Они сохраняют эффективность на фоне гемодиализа и перитонеального диализа. Эпоэтины применяют также для стимуляции эритропоэза при химиотерапии ВИЧ-инфекции и злокачественных опухолей, повышения эффективности сбора аутологичной крови перед хирургической операцией с ожидаемой высокой кровопотерей. Применение препаратов эпоэтина позволяет избежать переливания крови, уменьшает риск инфицирования. Терапевтический эффект эпоэтинов начинается через 1-2 нед, эритропоэз полностью восстанавливается спустя 8-12 нед. Эпоэтины комбинируют с препаратами железа.

Дарбэпоэтин альфа и **метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета** оказывают длительное действие. В дарбэпоэтине альфа количество остатков сиаловых кислот увеличено с 14 до 22, поэтому период его полуэлиминации втрое больше, чем период полуэлиминации эпоэтинов короткого действия. Метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета, полученный метоксипегилированием эпоэтина бета, отличается наиболее длительным периодом полуэлиминации (130 ч). Препараты эритропоэтина длительного действия вводят подкожно или внутривенно при анемии у больных хронической почечной недостаточностью. Дарбэпоэтин альфа вводят в фазе коррекции анемии 1 раз в неделю, в фазе поддерживающей терапии - 1 раз в 2 нед. Пегилированный эпоэтин вводят 1 раз в 2 нед для лечения анемии и 1 раз в месяц с целью поддержания эффекта.

Серьезную проблему представляет резистентность к препаратам эритропоэтина. Она возникает при апластической анемии, вызванной злокачественными опухолями костного мозга, а также при костномозговом фиброзе у больных гиперпаратиреозом. Ингибиторы АПФ и блокаторы АТ₁-рецепторов, расширяя сосуды, ослабляют гипоксический стимул для синтеза эритропоэтина в почках. Они также устраняют активирующее влияние ангиотензина II на эритропоэз. При резистентности препараты эритропоэтина приходится применять в высоких дозах, медленнее достигается целевой уровень гемоглобина.

В эксперименте и клинической практике изучают плейотропные эффекты эритропоэтина и его аналогов, лишенных эритропоэтической активности. При гипоксии эритропоэтин оказывает противовоспалительное действие, препятствует апоптозу эндотелия и гипертрофии миокарда, усиливает сокращения левого желудочка, улучшает коронарное кровообращение.

Препараты эритропоэтина не стимулируют продукцию антител и не вызывают серьезных аллергических реакций. У небольшого количества пациентов появляются кожная сыпь и боль в суставах как реакция на альбумин, присутствующий в препаратах эритропоэтина. При почечной недостаточности препараты эритропоэтина могут повышать АД, свертывание крови и вызывать судороги. Эти побочные эффекты обусловлены увеличением объема и вязкости крови из-за роста эритроцитарной массы. К повышению АД приводит также активация эритропоэтином РАС и продукции эндотелинов.

Противопоказания к применению препаратов эритропоэтина: тяжелая артериальная гипертензия, апластическая анемия. Введение препаратов эритро-поэтина не рекомендуют пациентам с тромбозом глубоких вен.

ПРЕПАРАТЫ ФАКТОРОВ РОСТА МИЕЛОИДНЫХ КЛЕТОК

Факторы роста миелоидных клеток образуются в фибробластах, эндотелии, макрофагах и Т-лимфоцитах микроокружения гемопоэтических стволовых клеток. Они имеют структуру гликопротеинов, стимулируют пролиферацию и дифференцировку одной или нескольких линий миелоидного ростка кроветворения, повышают функциональную активность зрелых гранулоцитов и моноцитов, защищают от бактериальной и грибковой инфекции. В медицинской практике используют рекомбинантные препараты гранулоцитарно-макрофагального, гранулоцитарного и тромбоцитарного колониестимулирующих факторов.

Препарат рекомбинантного человеческого гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора **молграмостим** состоит из 127 аминокислот и близок естественному фактору (замещен лейцин в позиции 23, другие участки гликозилирования). В костном мозге молграмостим стимулирует пролиферацию и дифференцировку предшественников гранулоцитов, моноцитов и мегакариоцитов. Повышает функциональную активность нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов крови: миграцию, фагоцитоз, продукцию супероксидных анионов, антител и цитокинов. Является кофактором эритропоэтина в регуляции эритропоэза. Период полуэлиминации молграмостима - 1-3 ч.

Молграмостим вводят подкожно и медленно внутривенно (в течение 3-6 ч) для стимуляции лейкопоза при химиотерапии ВИЧ-инфекции, цитомега-ловиральной инфекции и злокачественных опухолей, миелодиспластическом синдроме, апластической анемии, пересадке костного мозга. Лейкопоз обычно восстанавливается через 2-4 сут. При аутогенной пересадке костного мозга молграмостим сокращает продолжительность лейкопении и улучшает приживление трансплантата, уменьшает опасность инфекционных осложнений, хотя не изменяет выживаемости пациентов и не предупреждает рецидива злокачественной опухоли.

Побочное действие молграмостима: слабость, повышение температуры тела, одышка, боль в костях и мышцах, анорексия, стоматит, диспепсические расстройства, гриппоподобный синдром, кожная сыпь. В первые дни лечения возможны приливы крови к голове, артериальная гипотензия, сердечная недостаточность и аритмия. При длительном лечении возникает опасность по-

вреждения капилляров с развитием периферических отеков, экссудативного перикардита и плеврита. Молграмостим противопоказан при миелоидном лейкозе, заболеваниях легких, аутоиммунной патологии.

Препарат рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора **филграстим** представляет собой гликопротеин из 175 аминокислот. В отличие от естественного фактора не подвергается гликозилированию, имеет дополнительный метионин. В костном мозге филграстим ускоряет пролиферацию и дифференцировку гранулоцитов, выход нейтрофилов в периферическую кровь. Активирует фагоцитоз, повышает цитотоксичность нейтрофилов. Гидролизруется до олигопептидов, которые выводятся с мочой. Период полуэлиминации филграстима составляет 3,5 ч.

Филграстим вводят подкожно или внутривенно при врожденной, периодической, злокачественной лейкопении, а также для уменьшения лейкопении при химиотерапии ВИЧ-инфекции и злокачественных опухолей, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и костного мозга. Применяют для получения гемопоэтических стволовых клеток, чтобы вводить их больным после интенсивной миелосупрессивной терапии.

Побочные эффекты возникают как у реципиентов, так и у доноров костного мозга. Филграстим может вызывать головную боль, боль в позвоночнике, костях таза, бедрах и ребрах, остеопороз, обратимый лейкоцитоз, спленомегалию, дисурические нарушения, гематурию, раздражение в месте подкожных инъекций, аллергические реакции, редко - тромбозы и некротизирующий васкулит кожи. Боль в костях проходит через 2-3 сут после отмены. В отдаленные сроки после применения филграстима возникает опасность рецидивов гемобластоза. Известны случаи гемобластозов у доноров.

Для пролонгированного действия применяют филграстим, конъюгированный с полиэтиленгликолем, - **эмпэгфилграстим**. Период его полуэлиминации - 78 ч. По строению и действию к филграстиму близок **ленограстим**.

Филграстим и ленограстим противопоказаны при гиперчувствительности, тяжелой врожденной лейкопении, миелоидном лейкозе, цитогенетических аномалиях, заболеваниях печени и почек. Все гемопоэтические факторы роста не применяют при беременности и грудном вскармливании.

Стимулятором тромбоцитопоэза является **эльтромбопаг**. Он активирует тромбопоэтиновый рецептор на мегакариоцитах и повышает их образование в костном мозге. Эльтромбопаг принимают внутрь при иммунной тромбоцитопенической пурпуре у больных старше 3 лет.

КРОВЕЗАМЕНИТЕЛИ. РЕГУЛЯТОРЫ ВОДНО-СОЛЕВОГО И КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО РАВНОВЕСИЯ. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ

КРОВЕЗАМЕНИТЕЛИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ (ПЛАЗМОЗАМЕЩАЮЩИЕ СРЕДСТВА)

Природные коллоиды

Альбумин человека выделяют из крови, плазмы или плаценты здоровых доноров, имеет молекулярную массу 69 кДа. После внутривенной инъекции примерно 40-45% дозы остается в сосудах. Повышает коллоидно-осмотическое (онкотическое) давление плазмы и способствует возврату тканевой жидкости в кровь. Поддерживает ОЦК и АД. Является источником белка. При ожоге и сепсисе из-за повышенной проницаемости сосудов часть молекул альбумина перемещается в ткани. В лизосомах клеток он деполимеризуется до аминокислот. Период полуэлиминации составляет 19 дней.

Альбумин человека вливают внутривенно при шоке, гипопроteinемии и гипоальбуминемии. Побочное действие: артериальная гипотензия, тахикардия, слюнотечение, тошнота, рвота, редко - анафилактический шок. Противопоказан при артериальной гипертензии, тромбозе, кровотечении, тяжелой анемии, декомпенсированной ХСН.

Полусинтетические коллоиды

Декстран - водорастворимый полимер глюкозы. Его получают из свекловичного сахара гидролизом ферментами микроорганизмов. Применяют препараты декстрана с различной молекулярной массой.

Декстран [средняя молекулярная масса 50 000-70 000] (полиглюкин*) и **декстран [средняя молекулярная масса 35 000-45 000] (реополиглюкин*)** при внутривенном вливании создают в плазме высокую концентрацию молекул массой 35-70 кДа. Декстран плохо проникает через стенку сосудов, повышает коллоидно-осмотическое давление плазмы, что удерживает в сосудистом русле воду введенного раствора и вызывает перемещение жидкости из тканей в сосуды. Каждый грамм декстрана способствует возврату 20-25 мл жидкости в кровяное русло. Быстро и длительно (в течение 3-4 ч) увеличивает ОЦК, АД ударный и минутный объемы крови, возврат венозной крови в сердце (пред-нагрузку). Уменьшает вязкость крови, улучшает микроциркуляцию, устраняет спазм сосудов.

Декстран покрывает эндотелий сосудов и тромбоциты мономолекулярным слоем, что предотвращает адгезию и агрегацию. Ослабляет действие ингибитора активатора плазминогена и увеличивает в плазме содержание тканевого активатора плазминогена. Стимулирует фибринолиз. Тормозит агрегацию эритроцитов.

Антитоксический эффект декстрана обусловлен вымыванием из тканей в кровь ядов и патологических продуктов метаболизма. Декстран [35 000- 45 000], подобно осмотическому мочегонному средству маннитулу, фильтруется в клубочках почек, но не реабсорбируется в канальцах, повышает осмотическое давление первичной мочи и вызывает переход жидкости из мозгового слоя почек в мочу.

Растворы декстрана апиrogenны, не изменяют pH плазмы. В ретикулоэн-дотелиальной системе и печени около 30% молекул деполимеризуется до глюкозы кислой α -глюкозидазой. Период полуэлиминации декстрана [50 000- 70 000] - 24 ч, декстрана [35 000-45 000] - 6 ч.

Препараты декстрана вливают внутривенно для восполнения ОЦК, улучшения капиллярного кровотока и функций почек при травматическом, послеоперационном, ожоговом, септическом, токсическом шоке, применяют для профилактики тромбофлебита и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, дезинтоксикации при ожоге, перитоните, панкреатите. Растворами декстрана заполняют аппарат искусственного кровообращения.

Препараты декстрана противопоказаны при тромбоцитопении, кровотечении, декомпенсированной ХСН (из-за повышения преднагрузки), отеке легких, почечной недостаточности, гиперкалиемии, с осторожностью их применяют при кровоизлиянии в мозг и травме черепа с высоким внутричерепным давлением.

Желатин - частично гидролизованный коллаген с молекулярной массой 45 кДа, продукт переработки соединительной ткани животных. Связан с янтарной кислотой, что увеличивает массу и удлиняет пребывание в сосудах. После внутривенной инфузии аналогично декстрану повышает ОЦК, улучшает микроциркуляцию, функции сердечно-сосудистой системы и почек. Подвергается протеолиту с периодом полуэлиминации 9 ч. Вливают внутривенно при шоке.

Гидроксиэтилкрахмал получают из частично деполимеризованного крахмала (амилопектина) картофеля и кукурузы. Гидроксил глюкозы заменяют на гидроксиэтил для придания устойчивости к амилазе и задержки в сосудистом русле в течение 3-4 ч. Молекулярная масса - 200-450 кДа. Деполимеризуется амилазой до низкомолекулярных фрагментов. Вводят внутривенно при острой кровопотере.

Дезинтоксикационные средства

Повидон-8 тыс с молекулярной массой 8000 Да является препаратом низкомолекулярного поливинилпирролидона. В плазме связывает токсины

микроорганизмов и продукты деструкции тканей. Повышает ОЦК, АД, пред-нагрузку, улучшает микроциркуляцию и функции почек, препятствует агрегации тромбоцитов и эритроцитов. Выводится в неизменном виде с мочой за 12-24 ч.

Препарат **калия хлорид + кальция хлорид + магния хлорид + натрия гидрокарбонат + натрия хлорид + повидон-8 тыс** (гемодез-Н*, неогемодез*) вливают внутривенно для дезинтоксикации при

дизентерии, сальмонеллезах, перитоните, сепсисе, заболеваниях печени, ожоговой и лучевой болезни, токсикозе беременных. Применяют также при гемолитической болезни, внутриутробной токсемии и инфекции у новорожденных. Противопоказания к применению такие же, как у препаратов декстрана.

Кровезаменители - переносчики кислорода

Перфторан* создан на основе перфторорганических соединений. В средствах массовой информации он получил название «голубая кровь». Пер-фторуглероды сорбируют и транспортируют кислород из альвеол легких в эритроциты и из эритроцитов в клетки, переносят углекислый газ в обратном направлении. В молекулах перфторуглеродов находятся пустоты, заполненные газами, при этом прочные связи не образуются. При снижении парциального давления кислород выделяется из пустот в клетки в течение 14-26 мс (гемоглобин отдает кислород за 200-250 мс). Кислородная емкость перфторана* в 2,7 раза меньше, чем у цельной крови. При кровопотере он не замещает функций эритроцитов, но участвует в снабжении клеток кислородом, содействует газообмену между оставшимися эритроцитами и клетками, более полной экстракции кислорода из гемоглобина. Мицеллы перфторана* в 50-100 раз меньше эритроцитов, поэтому проникают в спазмированные сосуды, частично перекрытые тромбами или атеросклеротическими бляшками.

Перфторан* повышает эластичность эритроцитов, оказывает кардиопротективное и мочегонное действие. Период полуэлиминации перфторана* из крови - 24 ч, он полностью выводится из организма в течение 8 мес.

Перфторан* вливают внутривенно в форме эмульсии как заменитель донорской крови при острой кровопотере и шоке. Применяют также при нарушениях мозгового кровообращения, жировой эмболии, инфекциях, операциях с искусственным кровообращением. Местно используют для бронхолегочного лаважа и промывания гнойных ран.

Перед вливанием перфторана* проводят биологическую пробу: после инъекции первых 5 капель переливание прекращают на 3 мин, затем вводят еще 30 капель и снова делают перерыв на 3 мин. При отсутствии нежелательных реакций введение продолжают. Перфторан* может вызывать тахикардию, затруднение дыхания, аллергические реакции, снижает АД. Не применяют при гемофилии, тромбоцитопении, синдроме внутрисосудистого свертывания крови.

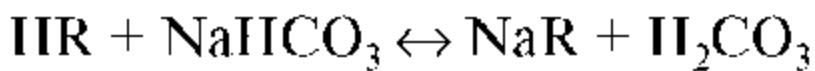
При беременности кровезаменители и дезинтоксикационные средства применяют по жизненным показаниям.

регуляторы водно-солевого и кислотно-основного равновесия

Солевые растворы восстанавливают водный и электролитный состав крови. Кратковременно, в течение 30-40 мин, повышают ОЦК. Короткое действие обусловлено быстрым выходом электролитов из сосудистого русла в ткани. Оказывают антиоксидантное и мочегонное действие. Ликвидируют метаболический ацидоз. Ионы участвуют в регуляции функций и метаболических процессов.

Натрия хлорида раствор сложный [калия хлорид + кальция хлорид + натрия хлорид] (Рингера раствор*), **натрия ацетат + натрия хлорид** (дисоль*), **натрия гидрокарбонат + натрия хлорид + калия хлорид** (трисоль*) вводят внутривенно для устранения дегидратации и нарушений электролитного баланса при ожогах, острой кровопотере, инфекционных заболеваниях, перитоните, кишечной непроходимости. Солевые растворы противопоказаны при высоком содержании электролитов в плазме, тяжелой ХСН, отеке легких, головного мозга, почечной недостаточности, тромбофлебите. **Декстрозу + натрия цитрат + натрия хлорид + калия хлорид** (регидрон*) принимают внутрь при острой неинфекционной диарее.

Натрия гидрокарбонат восполняет дефицит щелочного буфера и устраняет метаболический ацидоз. Бикарбонатная буферная система - одна из самых мощных, на ее долю приходится 53% буферной емкости крови. Представляет собой сопряженную кислотно-основную пару, образованную угольной кислотой H_2CO_3 и бикарбонатом NaHCO_3 в соотношении 1:20. Кислота (HR) более сильная, чем угольная, взаимодействует с бикарбонатом с образованием соли сильной кислоты (NaR) и слабо диссоциирующей угольной кислоты. Последняя распадается на воду и углекислый газ, выдыхаемый легкими.



Натрия гидрокарбонат повышает выведение ионов натрия и хлора. Под его влиянием моча становится щелочной, что препятствует образованию уратных камней и реабсорбции веществ со свойствами кислот. Натрия гидрокарбонат вводят внутривенно при отравлениях и метаболическом ацидозе, если pH крови уменьшен до 7,2. Противопоказан при метаболическом алкалозе, гипернатриемии и гипокалиемии.

лекарственные средства для парентерального питания

Для парентерального питания при травмах, ожогах, перитоните, сепсисе, истощении внутривенно вводят:

- ▶ раствор глюкозы*;
- ▶ растворы аминокислот - **аминокислоты для парентерального питания + прочие препараты [минералы]** (аминоплазмаль*, аминостерил*) и инфезол*;
- ▶ жировые ультраэмульсии - интралипид*, липофундин*.

Препараты аминокислот необходимы для профилактики и лечения белковой недостаточности, вызванной нарушением синтеза белка или его потерей. Они могут вызывать аллергические реакции. Противопоказаны при генетических дефектах обмена аминокислот, шоке, гипоксии, метаболическом ацидозе, прогрессирующей печеночной недостаточности, острой почечной недостаточности, детям до двух лет.

Жировые ультраэмульсии служат источником энергии и незаменимых полиненасыщенных жирных кислот. Размер их липидных глобул такой же, как у хило-микронов. Интралипид* содержит очищенное соевое масло и фосфолипиды яичного желтка. В состав липофундина* входят очищенное соевое масло, яичный фосфатидилхолин и глицерин. Препараты липидов противопоказаны при шоке, жировой эмболии, гиперлипидемии, метаболическом ацидозе, декомпенсированном сахарном диабете, внутрипеченочном холестазах.

Препараты глюкозы*, аминокислот и жировые эмульсии комбинируют между собой. Все средства для парентерального питания не применяют при ограничениях для вливания больших количеств жидкости у больных сердечной недостаточностью.

тестовые задания

1. Бронхи расширяют:

- 1) м-холиноблокаторы;
- 2) α-адреномиметики;
- 3) β₂-адреномиметики;
- 4) миотропные спазмолитики;
- 5) β-адреноблокаторы.

2. Ингаляционно применяют препараты глюкокортикоидов:

- 1) дексаметазон;
- 2) беклометазон;
- 3) будесонид;
- 4) преднизолон;

5) флутиказон.

3. Механизм кардиотонического действия сердечных гликозидов обусловлен:

- 1) ингибированием Na^+ , K^+ -зависимой АТФазы сарколеммы кардиомиоцитов;
- 2) торможением Na^+ / Ca^{2+} -обмена в сарколемме кардиомиоцитов во время ре-поляризации;
- 3) активацией β -адренорецепторов;
- 4) усилением Na^+ / Ca^{2+} -обмена в сарколемме кардиомиоцитов во время деполяризации;
- 5) улучшением биоэнергетики миокарда.

4. Амiodарон в сердце:

- 1) повышает автоматизм синусного узла;
- 2) замедляет спонтанную диастолическую деполяризацию и реполяризацию в эктопических очагах;
- 3) подавляет активность эктопических очагов только в желудочках сердца;
- 4) удлиняет ЭРП;
- 5) неконкурентно блокирует β -адренорецепторы.

5. Амлодипин:

- 1) снижает ЧСС;
- 2) расширяет артерии и вены;
- 3) является артериальным вазодилататором;
- 4) оказывает гипотензивное действие в течение 24-36 ч;
- 5) оказывает гипотензивное действие в течение 3-4 ч.

6. Блокаторы кальциевых каналов:

- 1) уменьшают потребность сердца в кислороде;
- 2) оказывают кардиопротективное действие;
- 3) расширяют коронарные сосуды;
- 4) уменьшают преднагрузку на сердце;
- 5) активируют агрегацию тромбоцитов.

7. Сосудорасширяющее действие иАПФ:

- 1) торможением продукции ангиотензина II;
- 2) повышением секреции адреналина;
- 3) задержкой инактивации брадикинина;
- 4) торможением секреции ренина;
- 5) торможением секреции вазопрессина.

8. Блокаторы AT_1 -рецепторов:

- 1) снижают нормальное АД;
- 2) уменьшают ЧСС при тахикардии;
- 3) улучшают почечный кровоток;
- 4) редко вызывают сухой кашель;

5) повышают агрегацию тромбоцитов.

9. Метаболический алкалоз вызывают мочегонные средства:

- 1) ингибиторы карбоангидразы;
- 2) сильнодействующие;
- 3) калийсберегающие;
- 4) тиазидоподобные;
- 5) группы тиазидов.

10. Спиронолактон:

- 1) блокирует рецепторы минералокортикоидов в почках;
- 2) тормозит секрецию альдостерона;
- 3) нарушает синтез АИБ в нефроцитах;
- 4) прямо блокирует натриевые каналы нефроцитов;
- 5) оказывает мочегонное действие через 2-3 сут после приема.

11. Ингибиторы протонного насоса:

- 1) являются пролекарствами, превращаются в циклические сульфенамиды и сульфеновые кислоты;
- 2) действуют исходной молекулой;
- 3) накапливаются в секреторных канальцах обкладочных клеток;
- 4) необратимо ингибируют H^+, K^+ -зависимую АТФазу;
- 5) обратимо ингибируют Na^+, K^+ -зависимую АТФазу.

12. Противорвотное действие оказывают:

- 1) дименгидринат;
- 2) трописетрон;
- 3) бисакодил;
- 4) омепразол;
- 5) метоклопрамид.

13. Урсодезоксихолевая кислота:

- 1) не имеет аналога в организме человека;
- 2) является аналогом третичной желчной кислоты человека;
- 3) оказывает гепатопротективное действие;
- 4) уменьшает литогенность желчи;
- 5) расслабляет гладкие мышцы желчевыводящих путей.

14. Клопидогрел:

- 1) необратимо блокирует рецепторы $P2Y_{12}$ тромбоцитов;
- 2) блокирует ЦОГ-1 в тромбоцитах;
- 3) преобразуется в активный метаболит;
- 4) инактивирует факторы свертывания крови;

5) тормозит продукцию цитокинов и молекул клеточной адгезии.

15. Гепарин натрия:

1) содержит пентасахаридный активный центр;

2) нарушает активацию факторов свертывающей системы в печени;

3) служит матрицей для активации антитромбина III;

4) селективно инактивирует фактор свертывания крови Ха (фактор Стюарта- Прауэра);

5) инактивирует факторы свертывания крови II (тромбин) и Ха.

Раздел VI ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ОБМЕН ВЕЩЕСТВ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Осложнения атеросклероза - инфаркт миокарда, мозговой инсульт и заболевания периферических сосудов - являются одной из наиболее частых причин смертности. У миллионов людей атеросклероз ухудшает качество жизни: вызывает стенокардию, ХСН, перемежающуюся хромоту, эпизоды нарушения мозгового кровообращения. Средний возраст человека мог бы достигать 100 лет, если бы человек не заболел атеросклерозом так рано и в такой быстро протекающей форме.

Еще в 1913-1915 гг. молодые врачи Военно-медицинской академии Санкт-Петербурга Николай Николаевич Аничков и Семен Сергеевич Халатов сформулировали инфильтративную теорию атеросклероза, согласно которой «без холестерина не может быть атеросклероза».

Безопасным в отношении развития ИБС считают уровень общего холестерина в плазме меньше 5,2 ммоль/л, холестерина ЛПНП - меньше 1,8 ммоль/л, холестерина ЛПВП - больше 1-1,2 ммоль/л, триглицеридов - меньше 1,7 ммоль/л.

Неблагоприятное прогностическое значение имеет высокое содержание холестерина в ЛПНП, участвующих в формировании, дестабилизации атеро-склеротической бляшки и развитии тромбоза. Для атеросклероза характерны также дефицит ЛПВП и гипертриглицеридемия.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИПОПРОТЕИНОВ

Липиды нерастворимы в воде и транспортируются в плазме в составе липо-протеинов (табл. 57.1).

В сферических частицах липопротеинов неполярные эфиры холестерина и триглицериды образуют гидрофобное ядро; полярные холестерин и фосфолипиды совместно с амфипатическими белками аполипопротеинами (апо) расположены в гидрофильном поверхностном слое. Аполипопротеины придают липопротеинам стабильность, выполняют функции лигандов клеточных рецепторов, определяют метаболическую судьбу липопротеинов.

Липопротеины участвуют в транспорте липидов пищи (экзогенный путь) и липидов, синтезированных в организме (эндогенный путь).

Экзогенный путь - всасывание липидов пищи в составе хиломикронов в тонкой кишке. Хиломикроны состоят из пищевых триглицеридов и эфиров холестерина в комплексе с апоА и В. В энтероцитах холестерин этерифицируется линолевой или олеиновой кислотой при участии ацилКоА-ацилтрансферазы. Хиломикроны поступают в кровоток через лимфатический грудной проток. Период их полуэлиминации составляет несколько минут.

Таблица 57.1. Классы липопротеинов

Класс липопротеинов	Плотность, г/мл	Диаметр, нм	Основные липиды	Основные аполипопротеины	Место синтеза

Хиломикроны	<0,95	80-120	Пищевые триглицериды, эфиры холестерина	A-I, A-IV, B-48, C-I, C-II, C-III, E	Тонкая кишка
Липопротеины очень низкой плотности	<1,006	30-80	Эндогенные триглицериды	B-100, C-I, C-II, C-III, E	Печень
Липопротеины промежуточной плотности	1,006-1,019	23-35	Эфиры холестерина, эндогенные триглицериды	B-100, C-II, C-III, E	Плазма (продукты к липопротеинов очень плотности)
Липопротеины низкой плотности	1,019-1,063	16-25	Эфиры холестерина	B-100	Плазма
Липопротеины высокой плотности	1,063-1,210	5-12	Эфиры холестерина, фосфолипиды	A-I, A-II, C-I, C-II, C-III, E	Печень, тонкая кишка
Липопротеин (а)	1,055-1,086	30	Эфиры холестерина	B-100 (а)	Печень

Эфиры холестерина служат его транспортной формой, свободный холестерин участвует в реакциях метаболизма и при избытке оказывает цитотоксическое действие.

Триглицериды хиломикронов подвергаются липолизу ферментом эндотелия - липопротеинлипазой. Хиломикроны с истощенным содержанием триглицеридов становятся ремнантами (остатками) хиломикронов. Ремнанты захватываются гепатоцитами при участии рецепторов апоВ/Е, а также накапливаются в сосудистой стенке с опасностью развития атеросклероза. При ожирении, метаболическом синдроме, сахарном диабете рецепторный захват ремнантов нарушается, активность липопротеинлипазы уменьшается.

Эндогенная система включает ЛПОНП, липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), ЛПНП и ЛПВП.

ЛПОНП синтезируются в печени, обогащены триглицеридами, содержат эфиры холестерина и аполипопротеины. В сборке частиц ЛПОНП участвует микросомальный белок-транспортер. Для секреции ЛПОНП из гепатоцитов в кровь необходим апоВ-100, затем в плазме присоединяются апоС и Е. Липо-ротеины очень низкой плотности превращаются в ЛПНП через стадию ЛППП, при этом триглицериды гидролизуются эндотелиальной липопротеинлипазой, эфиры холестерина поступают из ЛПВП при участии белка-транспортера. Жирные кислоты триглицеридов используются для ресинтеза триглицеридов в жировой ткани, окисляются в скелетных мышцах и миокарде, образуют кетоновые тела в печени.

Состоящие из эфиров холестерина и апоВ-100, ЛПНП содержат 60-70% общего холестерина плазмы и являются основным транспортером эндогенного холестерина в периферические ткани. Их период полуэлиминации составляет 1,5-2 сут.

Известны два пути метаболизма ЛПНП. В первом пути рецептор апоВ/Е печени взаимодействует с апоВ-100 и удаляет из циркуляции около 75% частиц ЛПНП. Больные семейной гомозиготной гиперхолестеринемией, у которых отсутствуют рецепторы апоВ/Е, не реагируют на диетические и лекарственные мероприятия, направленные на уменьшение концентрации холестерина.

Альтернативный путь метаболизма ЛПНП - перекисное окисление. Пере-кисно-модифицированные ЛПНП плохо распознаются рецепторами апоВ/Е, но быстро распознаются сквенджер-рецепторами макрофагов CD36 (от англ. scavenger - мусорщик). Этот путь метаболизма не подавляется при избытке внутриклеточного холестерина.

ЛПВП образуются в печени, тонкой кишке и плазме в виде незрелых дис-ковидных частиц. Они содержат ядро из эфиров холестерина и фосфолипид-ный диск с апоА. Холестерин поступает в ЛПВП из пенистых макрофагов при участии АТФ-связывающего кассетного транспортера А-1. Фермент плазмы лецитин-холестерин-ацилтрансфераза этерифицирует холестерин и направляет его в ядро

ЛПВП, освобождая на поверхности частиц вакансии для новых молекул липида. По мере накопления эфиров холестерина дисковидные частицы ЛПВП становятся сферическими.

ЛПВП переносят холестерин из периферических тканей и других липопротеинов в печень для последующего катаболизма. Они передают эфиры холестерина

в гепатоциты при участии рецепторов апоА, защищают ЛПНП от перекисного окисления, тормозят их захват макрофагами артерий. В ЛПОНП находится 10-15% холестерина плазмы, в ЛПНП - 60-70%, в ЛПВП - 20-30%.

Липопротеин (а) состоит из одной частицы ЛПНП и молекулы гликопротеина - апо (а). Этот гликопротеин представляет собой мутантную форму плазминогена.

Таким образом, липопротеины можно разделить на три группы в зависимости от атерогенных свойств:

- ▶ атерогенные - ремнанты хиломикронов, ЛППП, ЛПНП и липопротеин (а);
- ▶ неатерогенные - хиломикроны и ЛПОНП;
- ▶ антиатерогенные - ЛПВП.

Цели современной гиполипидемической терапии: уменьшение повышенного уровня атерогенного холестерина ЛПНП, увеличение содержания холестерина в антиатерогенных ЛПВП и коррекция гипертриглицеридемии. Применяют следующие классы гиполипидемических средств:

- ▶ статины - ингибиторы редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима А;
- ▶ средства, уменьшающие всасывание холестерина;
- ▶ никотиновую кислоту;
- ▶ фибраты;
- ▶ ингибиторы пропротеин-конвертазы бутилизин/кексин 9-го типа. Выбор гиполипидемических средств при различных типах гиперлипидемии

представлен в табл. 57.2.

Таблица 57.2. Выбор гиполипидемических средств в зависимости от типа гиперлипидемии

Характер гиперлипидемии	Средства первого ряда	Средства второго ряда	Комбинации препаратов
Гипертриглицеридемия	Фибраты, никотиновая кислота (эндурацин**)	Статины	Фибраты + статины**;
Гиперхолестеринемия	Статины	Фибраты,эндурацин*	Статины + фибраты
Комбинированная гиперлипидемия	Статины, фибраты	Эндурацин*	Статины + фибраты; статины

* Эндурацин* представляет собой препарат никотиновой кислоты длительного действия.

**■ При комбинации фибратов и статинов повышается риск миопатии и рабдомиолиза.

*** При комбинации фибратов и эндурацина* возрастает гепатотоксичность.

**** При комбинации статинов и эндурацина* создается риск миопатии и печеночной недостаточности.

СТАТИНЫ

Статины в настоящее время приобрели основное значение как гиполипидемические средства. Благодаря им впервые в истории медицины достигнута стратегическая цель - уменьшение кардиологической и общей смертности у

ранее бесперспективной когорты больных коронарным, мозговым и периферическим атеросклерозом.

Первый препарат группы статинов - мевастатин (оригинальное название - компактин) в 1971 г. был выделен в Японии Акира Эндо и Масао Курода из культуры плесневых грибов *Penicillium citricum* и *Penicillium brevicompactum*. Первый разрешенный для медицинского применения статин - ловаста-тин - был получен в США. Он является продуктом жизнедеятельности грибов *Aspergillus terreus* и *Monascus rubber*. Симвастатин и правастатин представляют собой модифицированные молекулы ловастатиана. Остальные статины получены химическим синтезом и являются оригинальными соединениями. Характеристика статинов представлена в табл. 57.3.

Ловастатин и симвастатин - пролекарства-лактоны. В печени их лактоно-вое кольцо гидролизуется в активную оксикислоту. **Аторвастатин, питаваста-тин, правастатин, розувастатин и флувастатин** содержат оксикислоту в исходной молекуле.

Статины нарушают синтез холестерина в печени. Оксикислота в боковой цепи придает статинам стереоструктурное сходство с 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзимом А (ГМГ-КоА). Статины по конкурентному принципу на 20-70% уменьшают активность НАДФН-зависимой редуктазы ГМГ-КоА и останавливают лимитирующую раннюю реакцию в синтезе холестерина - превращение ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту. ГМГ-КоА быстро

Таблица 57.3. Статины

Статин	Биодоступность, %	Связь с белками плазмы, %	Период полужизни, ч	Элиминация
<i>Статины, содержащие лактон</i>				
Ловастатин	30	95	3	10% - с мочой, 83% - с желчью в виде
Симвастатин	25	95	10	13% - с мочой, 60% - с желчью в виде
<i>Статины, содержащие оксикислоту</i>				
Аторвастатин	12	98	20	Образует два активных метаболита, 80%
Правастатин	34	50	1,5-2	20% - с мочой, 70% - с желчью в виде
Питавастатин	51	99	6,7-8,9	5% - с мочой, 90% - с желчью в неизм
Розувастатин	20	90	19	90% - с желчью в неизменном виде, метаболитов
Флувастатин	24	98	1,4-3,2	7% - с мочой, 93% - с желчью в виде н

превращается в ацетил-КоА. Под влиянием статинов токсические стероиды не накапливаются.

Гены, кодирующие синтез рецепторов апоВ/Е, имеют стероидчувствительные элементы. При уменьшении содержания холестерина в печени экспрессия этих генов повышается. Сигнал передает фактор транскрипции - стерол-связывающий регуляторный белок SREBP-2 (sterol regulatory element binding protein).

В печени увеличивается синтез рецепторов апоВ/Е, участвующих в захвате из плазмы апоВ-100-содержащих липопротеинов - ЛПНП и их предшественников (ЛПОНП, ЛППП). Кроме того, замедляется инактивация рецепторов. В биоптатах печени пациентов, подвергнутых холецистэктомии и леченных статинами до операции, активность рецепторов апоВ/Е оказалась увеличенной почти вдвое.

Статины через 7-10 сут курсового приема уменьшают в плазме количество холестерина ЛПНП и ЛППП на 20-55%, триглицеридов ЛПОНП - на 10-20%, повышают содержание холестерина ЛПВП на 5-10%. Розувастатин уменьшает содержание холестерина ЛПНП на 50-65%, триглицеридов ЛПОНП - на 35-40%, повышает количество холестерина ЛПВП на 6-18%, что сопоставимо с эффектом экстракорпоральных процедур. Через 2-3 года лечения уменьшается размер атеросклеротических бляшек.

Статины оказывают кардиопротективное, антиаритмическое, эндотелий-протективное, противовоспалительное, иммунодепрессивное и нефропротективное действие, тормозят агрегацию тромбоцитов, стимулируют фибринолиз, снижают АД, являются антиоксидантами. Такие обусловленные не только гиполипидемическим действием эффекты статинов обозначают как плейотропные.

Статины тормозят перекисное окисление ЛПНП и как блокаторы лектино-подобных рецепторов-1 нарушают транспорт окисленных липидов в макрофаги, препятствуют формированию пенистых макрофагов и их миграции в суб-эндотелиальное пространство. Уменьшают пролиферацию гладкомышечных клеток. В эндотелии сосудов активируют продукцию NO и простаглицина, уменьшают образование эндотелина-1.

Биохимический механизм противовоспалительного и иммунодепрессивного действия статинов обусловлен, как и механизм гиполипидемического влияния, нарушением синтеза холестерина. Как известно, промежуточными продуктами в реакциях синтеза холестерина являются нестероидные изопреноидные вещества - геранилгеранилпирофосфат и фарнезилпирофосфат. Изопреноиды пренилируют гуанозинтрифосфатазы и ослабляют их активирующее влияние на функцию ядерных рецепторов PPARα.

Статины тормозят продукцию холестерина на раннем этапе, предшествующем образованию изопреноидов, и таким образом повышают экспрессию рецепторов PPARα. При активации этих рецепторов уменьшается синтез ИЛ-1, -6, -8, ФНОα, эндотелина-1 и молекул клеточной адгезии.

Статины быстро всасываются из кишечника (от 12 до 51% дозы). Прием пищи увеличивает всасывание ловастатина и не изменяет биодоступности других статинов. Связь с белками плазмы большинства статинов составляет

90-99%, правастатин - 50%. Статины транспортируются в печень с помощью белков OATP 1B1 и OATP 1B3. Примерно 85% поступившей в кровь дозы задерживается в печени при первом пассаже.

В гепатоцитах ловастатин, симвастатин и аторвастатин окисляются изоферментом 3A4 цитохрома P450. Аторвастатин преобразуется в активные метаболиты, обеспечивающие 70% ингибирования редуктазы ГМГ-КоА. Флувастатин окисляется изоферментом 2C9. Правастатин подвергается сульфатированию, питавастатин - глюкуронированию, в их метаболизме цитохром P450 не участвует. Питавастатин включается в энтерогепатическую циркуляцию. Розувастатин выводится в неизменном виде (90%) и в виде малоактивных метаболитов, окисленных изоферментами 2C9 и 2C19. Метаболиты статинов экскретируются с мочой и желчью (см. табл. 57.3). Ловастатин, симвастатин и аторвастатин являются субстратами гликопротеина Р, их элиминацию задерживают ингибиторы гликопротеина - дилтиазем и амиодарон.

Статины рассматривают как средства первого выбора при гиперхолестеринемии и комбинированной гиперлипидемии. Препараты назначают 1 раз в сутки в вечернее время, после ужина, так как холестерин наиболее интенсивно синтезируется ночью. Отмена статинов сопровождается возвратом высокого уровня холестерина в ЛПНП, поэтому лечение проводят длительно, иногда пожизненно. При острых коронарных синдромах статины добавляют к средствам неотложной терапии.

Статины хорошо переносятся при длительном назначении. Только у 1-3% больных в крови дозозависимо повышается активность аминотрансфераз вследствие роста проницаемости мембран гепатоцитов и нарушения функции антиоксидантного фермента - селензависимой глутатионпероксидазы. Гиперферментемия не всегда свидетельствует о патологии печени, для подтверждения гепатотоксичности обращают внимание на клинические симптомы и гипербилирубинемия. Более того, известны данные о лечебном действии статинов при

неалкогольной жировой болезни печени. Они уменьшают портальную гипертензию за счет выделения NO, тормозят поступление в печень свободных жирных кислот, оказывают противовоспалительное влияние.

Статины повышают риск развития сахарного диабета 2-го типа, особенно у женщин в возрасте 40-60 лет, при предрасположенности к сахарному диабету, гипертриглицеридемии, ожирении и интенсивных режимах гиполипидемической терапии. В основе этого побочного эффекта лежит инсулинорезистентность из-за дефицита изопреноидов, блокады транспортера глюкозы GLUT4 в адипоцитах, уменьшения экспрессии адипонектина. Статины также нарушают синтез инсулина. Установлена обратная связь между уровнем холестерина и гликемией. Диабетогенное действие чаще оказывают липофильные аторвастатин и симвастатин, менее опасны гидрофильные правастатин и розувастатин.

У 0,1% пациентов, получавших статины, развивается миопатия (усталость, боль в скелетных мышцах, миозит), в тяжелых случаях возникает рабдомиолиз с повышением в плазме активности креатинфосфокиназы более чем в 10 раз и содержания креатинина. В патогенезе этого побочного эффекта имеют

значение нарушение синтеза коэнзима Q₁₀ в скелетных мышцах, дефицит витамина D, аутоиммунная реакция. Миопатия может осложняться миоглобинурией и почечной недостаточностью. Реже других статинов миопатию вызывают правастатин, питавастатин, розувастатин и флувастатин, в биотрансформации которых не участвует изофермент 3A4 цитохрома P450. Розувастатин характеризуется низкой липофильностью и плохо проникает в скелетные мышцы.

Риск миопатии возрастает при сочетании статинов с фибратами, никотиновой кислотой и лекарственными средствами, которые окисляются, как и большинство статинов, изоферментом 3A4 (эритромицином, кларитромицином, итраконазолом, циклоспорином, ингибиторами протеазы ВИЧ). Ингибиторы изофермента 3A4 эритромицин и кларитромицин могут вызывать симптомы острого отравления статинами. Азитромицин не увеличивает мио-токсичность статинов.

Липофильные статины, проникающие через ГЭБ, - ловастатин, симвастатин и питавастатин - могут вызывать головную боль и инсомнию. Другие побочные эффекты статинов: диспепсические расстройства, аллергические реакции, дерматит, васкулиты, тромбоцитопения и лейкопения, гемолитическая анемия.

Статины противопоказаны при беременности (нарушают формирование клеточных мембран у плода), активных заболеваниях печени, печеночной недостаточности, миопатии, приеме иммунодепрессантов. Их с осторожностью назначают больным алкоголизмом, инфекционной патологией, эпилепсией, при травмах и необходимости проведения обширных операций.

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА, УМЕНЬШАЮЩИЕ ВСАСЫВАНИЕ ХОЛЕСТЕРИНА

Эзетимиб блокирует в апикальной мембране энтероцитов транспортный белок Ниманна-Пика типа С1 и тормозит всасывание холестерина и аналогичных фитостеролов в кишечнике. Холестерин в меньшем количестве поступает в печень. При его низком содержании в гепатоцитах возрастает экспрессия стероидчувствительных элементов генов, синтезируются рецепторы апоВ/Е, необходимые для захвата ЛПНП из плазмы. Через 12 нед лечения эзетимиб уменьшает количество холестерина в ЛПНП (на 20%) и триглицеридов в ремнантах хиломикронов, повышает содержание холестерина в ЛПВП.

Эзетимиб хорошо всасывается из кишечника, в печени конъюгирует с глюкуроновой кислотой, подвергается энтерогепатической циркуляции, выводится с желчью (78%) и мочой. Период полуэлиминации - 22 ч. Эзетимиб переносится больными без значительных побочных эффектов, только у 1% в крови повышается активность аминотрансфераз.

НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА

Никотиновую кислоту применяют как гиполипидемическое средство с 1955 г. Она представляет собой пиридин-3-карбоновую кислоту - водораство-

римый витамин PP (B₃). Никотинамид участвует в синтезе НАД и НАДФ, но не оказывает гиполипидемического действия.

Никотиновая кислота в больших дозах оказывает многообразное влияние на обмен липидов:

- ▶ тормозит липолиз в жировой ткани, что ограничивает доставку свободных жирных кислот в печень;
- ▶ уменьшает в печени продукцию триглицеридов, так как ингибирует фермент их синтеза диацилглицеролацилтрансферазу;
- ▶ нарушает включение триглицеридов в ЛПОНП, увеличивает гидролиз ЛПОНП в плазме как активатор липопротеинлипазы;
- ▶ снижает содержание ЛПНП, истощая ресурсы их предшественников -

ЛПОНП;

- ▶ задерживает элиминацию апоА-I ЛПВП по рецепторному пути и повышает их содержание в плазме.

Никотиновая кислота при длительном приеме в дозах 1-2 г/сут уменьшает уровень триглицеридов ЛПОНП на 20-40%, количество холестерина ЛПНП на 15-20%, повышает содержание холестерина ЛПВП на 15-30%. Важным эффектом никотиновой кислоты является снижение уровня липопротеина (а). Этот липидный фактор угрожает развитием тромбоза коронарных и мозговых артерий.

Никотиновая кислота хорошо всасывается из кишечника, 20% ее дозы связано с белками плазмы. При приеме в малых дозах частично выводится с мочой в виде никотинуровой кислоты, при приеме в больших дозах элиминируется в неизмененном виде. Период полуэлиминации составляет 1 ч. Никотиновая кислота кумулирует при почечной недостаточности и у людей пожилого возраста.

Препарат никотиновой кислоты пролонгированного действия эндурацин[®] (матрицы из тропического воска) назначают при выраженной гипертриглицеридемии для профилактики острого панкреатита.

Только половина больных удовлетворительно переносит никотиновую кислоту в большой дозе. Она может вызывать преходящие гиперемии и зуд на лице и в верхней половине тела вследствие выделения сосудорасширяющих простагландинов, головную боль, аритмию (в том числе фибрилляцию предсердий), затуманенное зрение, гастроинтестинальные проблемы, сухость кожи, гиперпигментацию, рост в крови концентрации мочевой кислоты с обострением подагры. Изредка после приема никотиновой кислоты развивается ортостатический коллапс.

Опасным побочным эффектом никотиновой кислоты является поражение печени (рост активности аминотрансфераз, гипергликемия, желтуха, печеночная недостаточность). Гепатотоксичность значительно выражена у никотиновой кислоты в составе эндурацина[®]. У больных сахарным диабетом никотиновая кислота усиливает инсулинорезистентность и вызывает гипергликемию.

Никотиновая кислота противопоказана при кровотечении в анамнезе, тяжелой артериальной гипертензии, пептической язве желудка, сахарном диабете, подагре, заболеваниях печени, беременности и грудном вскармливании.

фибраты

Первый препарат группы производных фиброевой (я-хлорфенокси-изомасляной) кислоты - клофибрат. В 1967 г. он был рекомендован в США в качестве гиполипидемического средства. В настоящее время клофибрат из медицинской практики исключен, так как он повышает частоту образования холестериновых желчных камней, вызывает тяжелую миопатию и при длительном приеме увеличивает смертность от несердечных заболеваний, в частности от онкологической патологии. В современной кардиологии применяют **фенофибрат**.

Фибраты повышают в печени экспрессию ядерных рецепторов PPARα. Активированный фибратами рецептор PPARα образует гетеродимерный комплекс с ретиноидным рецептором X (RXR). Гетеродимер PPARα/RXR стимулирует в печени синтез стеролсвязывающего регуляторного белка SREBP-2. Он вызывает транскрипцию стероидчувствительных элементов генов и повышают синтез рецепторов VLDL, участвующих в элиминации ЛПНП. Под влиянием фибратов уменьшается доля атерогенных мелких и плотных частиц ЛПНП в пользу крупных и плавучих, обладающих меньшей

атерогенностью и значительным аффинитетом к клеточным рецепторам. Фибраты препятствуют образованию тромбов на атеросклеротической бляшке.

В результате повышения экспрессии рецепторов PPAR α фибраты:

- ▶ активируют липопротеинлипазу, подавляя синтез в печени ингибитора данного фермента - апоС-III, ускоряют гидролиз триглицеридов

ЛПОНП

- ▶ тормозят образование триглицеридов в печени, так как уменьшают экстракцию жирных кислот из плазмы и их синтез;
- ▶ стимулируют β -окисление жирных кислот в митохондриях и пероксисомах как активаторы синтазы ацил-КоА;
- ▶ повышают поступление холестерина и триглицеридов в ЛПВП (появляются ЛПВП, обогащенные триглицеридами);
- ▶ увеличивают синтез апоА для ЛПВП.

Активация рецепторов PPAR α сопровождается противовоспалительным действием. Гетеродимерный рецепторный комплекс PPAR α /RXR вызывает репрессию генов, отвечающих за синтез ядерного фактора κ B, интерлейкинов-1, -6 и -8, ФНО α , эндотелина-1, молекул клеточной адгезии, ЦОГ-2. Фибраты препятствуют перекисному окислению ЛПНП и их захвату макрофагами, улучшают функции эндотелия, активируют фибринолиз, снижают количество фибриногена и мочевой кислоты в плазме.

Фенофибрат через 2-4 нед курсового приема уменьшает содержание триглицеридов ЛПОНП на 30-50%, холестерина ЛПНП - на 15-20%, увеличивает количество холестерина ЛПВП на 10-15%.

Фенофибрат обладает высокой биодоступностью при приеме внутрь (более 90%), в значительной степени (99%) связывается с альбуминами плазмы, создает максимальную концентрацию в печени, почках и кишечнике. В плазме быстро гидролизруется эстеразами с образованием активного метаболита - фе-

нофибровой кислоты. Фенофибровая кислота и ее глюкуронид выводятся с мочой. Период полуэлиминации - 20 ч.

Фенофибрат назначают внутрь в утренние часы при гипертриглицеридемии и комбинированной гиперлипидемии у пациентов с низким уровнем холестерина ЛПВП и нормальным или умеренно повышенным содержанием холестерина ЛПНП. Такой липидный профиль характерен для больных сахарным диабетом 2-го типа, лиц с инсулинорезистентностью, абдоминальным ожирением и другими симптомами метаболического синдрома. При сахарном диабете фибраты уменьшают риск развития ретинопатии и альбуминурии.

Побочные эффекты фенофибрата возникают у 5-10% пациентов. Нарушаются функции печени, возникают головная боль, диспепсические расстройства, миалгия, миозит (риск поражения скелетных мышц возрастает при комбинированном применении со статинами), анемия, эректильная дисфункция, выпадают волосы. Фенофибрат вытесняет антикоагулянты непрямого действия из связи с альбуминами и потенцирует их противосвертывающее действие.

Фенофибрат противопоказан при заболеваниях печени, почек, панкреатите, беременности и кормлении грудным молоком. Его не назначают детям и при калькулезном холецистите в анамнезе.

ингибиторы пропротеин-конвертазы бутилизин/кексин 9-го типа

Рецепторы В/Е после соединения с ЛПНП транспортируются в гепатоциты и подвергаются протеолизу в лизосомах под влиянием пропротеин-конвертазы бутилизин/кексин 9-го типа (PCSK9). Гиполипидемические средства группы ингибиторов PCSK9 защищают от протеолиза рецепторы В/Е. Рецепторы возвращаются на мембрану клеток и участвуют в повторном захвате ЛПНП из плазмы.

Для ингибирования PCSK9 применяют рекомбинантные препараты полностью человеческого иммуноглобулина G₂ к PCSK9 - **эволокумаб** и **алирокумаб**. Ингибиторы PCSK9 уменьшают в плазме содержание ЛПНП (на 55-75%), ЛПОНП и липопротеина (а). Повышают концентрацию ЛПВП.

Эволокумаб и алирокумаб вводят под кожу при первичной гиперхолестеринемии у взрослых (несемейной и гетерозиготной семейной) и комбинированной гиперлипидемии, если статины не оказывают достаточного лечебного действия или плохо переносятся.

В редких случаях ингибиторы PCSK9 вызывают гиперемию, жжение, отек в месте инъекции, боль при глотании, аллергические реакции. Нейтрализующие антитела образуются только у 1% больных. Эволокумаб и алирокумаб противопоказаны при беременности, грудном вскармливании, людям до 18 лет. Их вводят с осторожностью при тяжелой печеночной и почечной недостаточности.

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ГИПОТАЛАМУСА И ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА

препараты гормона роста и его антагонисты

Гормон роста (соматотропный гормон) секретируется соматотропными клетками передней доли гипофиза и клетками синцитиотрофобласта плаценты в виде смеси пептидов с различной молекулярной массой. Основная форма гормона роста имеет молекулярную массу около 220 кДа и представляет собой одиночную негликозилированную полипептидную цепь из 191 аминокислотного остатка с двумя дисульфидными связями. В плазме гормон роста связан со специфическим белком.

В течение жизни секреция гормона роста непостоянна. Она высока у детей, еще больше увеличивается у подростков, уменьшается у взрослых. На протяжении суток гормон роста секретируется импульсно, с максимумом во время глубокого медленного сна.

Секрецию гормона роста регулируют гормоны гипоталамуса: стимулирует соматолиберин и тормозит соматостатин. Соматостатин синтезируется не только в гипоталамусе, но и в δ -клетках островков поджелудочной железы и D-клетках желудочно-кишечного тракта. В плазме он расщепляется на два активных фрагмента, состоящих из 14 и 28 аминокислот.

Гормоны гипоталамуса влияют на рецепторы соматотропных клеток. Соматолиберин активирует при участии G_i-белка аденилатциклазу и повышает синтез цАМФ. Соматостатин взаимодействует с SST-рецепторами, которые при участии G_i-белка ингибируют аденилатциклазу и тормозят синтез цАМФ. SST-рецепторы разделяют на пять типов. В торможении секреции гормона роста основное значение имеют SST₁- и SST₅-рецепторы.

Рецепторы гормона роста находятся во всех тканях. Они имеют внеклеточный домен для связывания гормона, внутримембранную аминокислотную цепь и цитоплазматический домен - тирозинкиназу семейства Янус-киназ. Этот фермент фосфорилирует и активирует инсулиноподобные факторы роста-1 и -2.

Гормон роста при участии инсулиноподобных факторов усиливает транспорт аминокислот в клетки и синтез белка, активирует глюконеогенез и гликогенолиз в печени и гликогенолиз в скелетных мышцах с повышением содержания глюкозы в плазме, задерживает в организме ионы натрия, кальция и фосфаты. В жировой ткани способствует активации β_3 -адренорецепторов и вызывает липолиз.

Дефицит гормона роста у детей проявляется карликовым ростом, у взрослых - уменьшением мышечной массы, переносимости физической нагрузки, развитием сердечно-сосудистых заболеваний, нарушением социальной адаптации.

Гормон роста отличается высокой видовой специфичностью. У человека эффективен только гормон роста человека и приматов. Раньше гормон роста в ограниченных количествах получали из гипофиза трупов. В настоящее время применяют генно-инженерный, рекомбинантный гормон роста - **соматропин**. Показания к его применению у детей - карликовый рост, синдром Тернера¹ и хроническая почечная недостаточность. Эффективность лечения контролируют точным измерением роста. У взрослых соматропин применяют при сердечно-сосудистых заболеваниях, обусловленных

недостатком гормона роста, и при кахексии на фоне ВИЧ-инфекции. Соматропин вводят подкожно 1 раз в сутки вечером. Период полуэлиминации составляет 20 мин, но действие уменьшается наполовину через 9-17 ч.

Дети хорошо переносят соматропин. В первые 8 нед лечения может повышаться внутричерепное давление с застойным диском зрительного нерва, нарушением зрения, головной болью, тошнотой и рвотой. Периодически проверяют зрение. Описаны случаи лейкоза, однако точная связь с лечением не установлена.

Побочные эффекты соматропина у взрослых - отеки, синдром запястного канала (сдавление срединного нерва в суженном канале запястья с болью и двигательными расстройствами), боль в суставах и мышцах. Возрастает риск заболевания сахарным диабетом 2-го типа из-за повышения уровня глюкозы в плазме и инсулинорезистентности.

Соматропин увеличивает летальность после кардиохирургических и абдоминальных операций, при множественных травмах, острой дыхательной недостаточности, злокачественных опухолях и их химиотерапии. Он противопоказан при этих состояниях, а также беременным и новорожденным.

Увеличенная секреция гормона роста у детей до закрытия эпифизарных зон роста сопровождается гигантизмом. У взрослых развивается акромегалия (от греч. *akron* - край, *megas* - большой): увеличиваются в размерах нос, нижняя челюсть, внутренние органы, повышается АД, нарушается толерантность к глюкозе. Продолжительность жизни укорачивается, летальность повышается вдвое из-за сердечно-сосудистых заболеваний, обструкции верхних дыхательных путей и злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. Для диагностики определяют в плазме содержание гормона роста (стимулируют секрецию введением глюкозы) и инсулиноподобного фактора роста-1.

Для консервативного лечения акромегалии применяют октапептидные производные соматостатина. **Октреотид** активирует SST₁- и SST₅-рецепторы, тормозит секрецию гормона роста и продукцию инсулиноподобного фактора роста-1. Слабее он уменьшает секрецию тиреотропного гормона, инсулина, глюкагона и гормонов эндокринных опухолей желудочно-кишечного

¹ Синдром Тернера - отсутствие в кариотипе женщин одной X-хромосомы, проявляется недоразвитием первичных и вторичных половых признаков.

тракта. Отличается от соматостатина длительным периодом полуэлиминации (100 мин). Октреотид вводят подкожно 3 раза в сутки, в комбинации с карбоксиметилцеллюлозой - внутримышечно 1 раз в 4 нед. При кризе, вызванном выбросом большого количества гормонов из эндокринных опухолей, допустимо внутривенное вливание. **Ланреотид** близок к октреотиду длительного действия, его вводят внутримышечно с интервалом 10-14 сут.

Октреотид и ланреотид применяют также для симптоматической терапии секретирующих опухолей желудочно-кишечного тракта, назначают с целью профилактики осложнений после операций на поджелудочной железе. Побочные эффекты - диспепсические расстройства, образование камней в желчном пузыре, гипогликемия, гипотиреоз.

Секрецию гормона роста при акромегалии подавляют агонисты D-рецепторов. Агонист D₂-рецепторов **каберголин** более эффективен при аденоме, секретирующей одновременно гормон роста и пролактин.

ПРЕПАРАТЫ ГОНАДОТРОПНЫХ ГОРМОНОВ И ИХ АНТАГОНИСТОВ

ФСГ и ЛГ синтезируются в гонадотропных клетках передней доли гипофиза, хориогонадотропин образуется в плаценте. Гормоны имеют строение гликопротеинов, состоят из одинаковой α-субъединицы и различных, но близких по строению β-субъединиц.

Секрецию ФСГ и ЛГ стимулирует декапептид гонадолиберин гипоталамуса. До рождения и в течение первого года жизни гонадолиберин выделяется в большом количестве, затем, до начала полового созревания, его секреция уменьшается. В периоде полового созревания секреция растет и достигает величины, характерной для взрослых.

Гонадолиберин выделяется в плазму импульсно под контролем синхронизирующих нейронов воронки гипоталамуса. При импульсной секреции он активирует рецепторы на гонадотропных клетках. При

постоянной концентрации гонадолиберина в плазме рецепторы десенсибилизируются. Рецепторы гонадолиберина ассоциированы с G_q - и O_{11} -белками, при их активации возрастают активность фосфолипазы C, синтез ИФ₃ и ДАГ, освобождаются ионы кальция. Тестостерон, эстрадиол и прогестерон тормозят секрецию гонадо-тропных гормонов.

Хориогонадотропин и ЛГ связываются с одним и тем же рецептором, ФСГ активирует собственный рецептор. Оба рецептора содержат распознающий гормоны гликозилированный внеклеточный домен, ассоциированы с G_s -белком, активируют аденилатциклазу и синтез цАМФ.

У женщин ФСГ стимулирует рост и развитие фолликулов, пролиферацию эндометрия, активирует ароматазу и повышает синтез эстрадиола. ЛГ и хо-риогонадотропин вызывают разрыв фолликулов при овуляции и повышают секрецию прогестерона желтым телом. По концентрации β -субъединицы хо-риогонадотропина в моче можно диагностировать беременность уже через несколько дней после задержки менструации.

У мужчин ФСГ увеличивает в клетках Сертоли семенников синтез белка и питательных веществ, необходимых для созревания сперматозоидов. ЛГ и хо-

риогонадотропин активируют клетки Лейдига и повышают продукцию тестостерона.

Применяют несколько лекарственных средств с активностью ФСГ и ЛГ. **Ме-нотропины** содержат равное количество ФСГ и ЛГ, их выделяют из мочи женщин, находящихся в постменопаузе, вводят внутримышечно. В состав **урофолли-тропина** входит высокоочищенный ФСГ с небольшой примесью ЛГ, его вводят подкожно. Генно-инженерные рекомбинантные средства для подкожных инъекций - **фоллитропин альфа** и **корифоллитропин альфа** содержат только ФСГ. Ко-рифоллитропин альфа оказывает пролонгированное действие в течение недели.

Генно-инженерные препараты хориогонадотропина с активностью ЛГ - **хориогонадотропин альфа** и **лутропин альфа**. Их вводят подкожно, лутропин альфа - только в комбинации с фоллитропином альфа.

Препараты ФСГ и хориогонадотропина применяют для стимуляции развития фолликулов у женщин, страдающих бесплодием вследствие хронического нарушения овуляции. Причины ановуляции - вторичный гипогонадизм¹ и синдром поликистозных яичников. Препараты ФСГ вводят в первые 6-7 дней менструального цикла. Развитие фолликулов контролируют с помощью влагалищного ультразвукового исследования и определения концентрации эстра-диола в плазме. После того как фолликул достигнет размера 18 мм, вводят препараты хориогонадотропина для вызова овуляции.

Препараты ФСГ и хориогонадотропина назначают также при экстракорпоральном оплодотворении. ФСГ вызывает рост фолликулов, хориогонадотро-пин необходим для их созревания. Зрелые яйцеклетки извлекают с помощью хирургической операции и оплодотворяют. Эмбрионы переносят в полость матки или маточную трубу. Риск пороков развития у детей, рожденных из стимулированных яйцеклеток, не повышается.

Побочные эффекты гонадотропных гормонов у женщин - многоплодная и внематочная беременность и синдром гиперстимуляции яичников. При этом синдроме яичники выделяют вещество, повышающее проницаемость капилляров. В брюшной, плевральной полостях, полости перикарда быстро накапливается жидкость, уменьшается ОЦК, нарушается водно-электролитный баланс, возникают тромбоэмболия, респираторный дистресс-синдром, печеночная недостаточность.

Мужское бесплодие чаще лечат препаратами андрогенов, гонадотропины применяют только при их неэффективности. Сначала вводят препараты хо-риогонадотропина для нормализации синтеза тестостерона, затем добавляют менотропины. Частый побочный эффект - гинекомастия из-за увеличенной секреции эстрогенов. Препараты хориогонадотропина применяют при крип-торхизме, когда один или оба семенника (яичка) не опустились в мошонку. Лечение мальчиков начинают в возрасте до 1 года, пока не нарушился сперматогенез и не развилась опухоль семенника.

Препараты гонадотропных гормонов противопоказаны женщинам при бесплодии, не связанном с патологией яичников, аномалии развития, раке

¹ Первичный гипогонадизм возникает при патологии половых желез, вторичный гипогонадизм - при нарушенной секреции гонадотропных гормонов гипофизом или гонадолиберина гипоталамусом.

половых органов, раке молочной железы, маточном кровотечении, беременности и грудном вскармливании.

Для подавления секреции гонадотропных гормонов применяют даназол, гозерелин и цетрореликс. Синтетическое производное 17 α -этинилтестостерона **даназол** уменьшает секрецию ФСГ и ЛГ, тормозит созревание фолликулов и овуляцию, вызывает атрофию эндометрия при эндометриозе. Нарушает сперматогенез, оказывает анаболическое действие. Принимают внутрь при эндо-метриозе. Может повышать АД, вызывать тахикардию, акне (угри), потливость, алопецию, уменьшает размер молочных желез.

Гозерелин представляет собой синтетический аналог гонадолиберина, при постоянной высокой концентрации в плазме обратимо тормозит секрецию ЛГ и зависимое от него выделение тестостерона и эстрадиола. При первых введениях может повышать секрецию половых гормонов, но через 21 день их концентрация в плазме становится минимальной. Вводят подкожно 1 раз в 4 нед при раке предстательной железы, молочной железы, эндометриозе, фиброме матки. Побочное действие - колебания АД, боль в суставах, у женщин - депрессия, сухость влагалища, у мужчин - непроходимость мочеточников, остеопороз, уменьшение потенции.

Цетрореликс быстро и обратимо блокирует рецепторы гонадолиберина в гипофизе и тормозит секрецию ФСГ и ЛГ, предотвращает овуляцию. Это средство вводят подкожно, чтобы предотвратить преждевременную овуляцию при процедуре контролируемой стимуляции яичников для получения яйцеклеток.

ПРОЛАКТИН (ЛАКТОТРОПНЫЙ ГОРМОН)

Пролактин синтезируется в лактотропных клетках передней доли гипофиза, состоит из 198 аминокислотных остатков, содержит три дисульфидных связи и гликозилирован по остатку аспарагина. Его молекулярная масса - 230 кДа. В крови циркулируют мономеры, димеры и полимеры пролактина. У женщин секреция начинается во время беременности и достигает наибольшей величины перед родами. При беременности пролактин выделяется также децидуальными клетками плаценты. Секрецию пролактина тормозят B₂-рецепторы.

Рецептор пролактина относится к семейству рецепторов-протеинкиназ, активирует тирозинкиназу семейства Янус-киназ. Пролактин стимулирует рост и дифференцировку эпителия долек и протоков молочных желез и продукцию молока.

При гиперпролактинемии у мужчин возникают гинекомастия и бесплодие, у женщин - нарушение менструального цикла, галакторея и бесплодие. Для подавления секреции пролактина принимают внутрь синтетические производные алкалоида спорыньи - агонист D-рецепторов **бромокриптин** и селективный агонист D₂-рецепторов **каберголин**. Бромокриптин подвергается пресистемной элиминации и имеет биодоступность всего 7%. Период полуэлиминации - 2-8 ч. Разработан препарат микросфер бромокриптина длительного действия для внутримышечного введения.

Бромокриптин может вызывать тошноту, рвоту, головную боль, уменьшает АД по ортостатическому типу. Реже возникают заложенность носа, спазм пе-

риферических сосудов, психоз, ночные кошмары и инсомния. Для смягчения побочных эффектов дозы бромокриптина наращивают постепенно.

Каберголин имеет период полуэлиминации 65 ч. Реже бромокриптина вызывает тошноту, но создает опасность ортостатической гипотензии и головокружения.

АДРЕНОКОРТИКОТРОПНЫЙ ГОРМОН

Адренокортикотропный гормон - пептид из 39 аминокислотных остатков, синтезируется в кортикотропных базофильных клетках передней доли гипофиза. Является фрагментом проопиомеланокортина. Этот полипептид подвергается протеолизу с освобождением АКТГ, липотропных, меланоцитстимулирующих гормонов и β -эндорфина. Для биологического действия

АКТГ важен N-конец, аминокислоты в положениях 15-18 обеспечивают высокий аффинитет к рецептору, аминокислоты в положениях 6-10 необходимы для активации рецептора.

Секрецию АКТГ регулирует гормон паравентрикулярного ядра гипоталамуса кортиколиберин. В кортикотропных клетках кортиколиберин активирует рецепторы, ассоциированные через G_s -белок с аденилатциклазой, и повышает синтез цАМФ. Действие кортиколиберина усиливает вазопрессин.

Система гипоталамус-гипофиз-надпочечник функционирует по принципу отрицательной обратной связи. Глюкокортикоиды при высокой концентрации в плазме тормозят синтез кортиколиберина в гипоталамусе и, следовательно, АКТГ в гипофизе. Секреция АКТГ зависит от циркадианных ритмов: выделение этого гормона и глюкокортикоидов повышено в 8 ч утра.

Рецептор АКТГ локализован в коре надпочечников, активирует через G_s -белок аденилатциклазу и повышает синтез цАМФ. АКТГ стимулирует продукцию и секрецию преимущественно глюкокортикоидов, в меньшей степени - минералокортикоидов и андрогенов.

В коре надпочечников АКТГ увеличивает поглощение холестерина из ЛПНП и ЛПВП, ускоряет синтез холестерина и гидролиз его эфиров. Повышает активность ферментов стероидогенеза. Вненадпочечниковые эффекты АКТГ - гипергликемия, инсулинорезистентность, кетоацидоз, усиление ли-полиза.

При избыточной секреции АКТГ применяют **пасиреотид** - циклогексапептид, аналог соматостатина. Он активирует рецепторы SST_5 в кортикотропных клетках передней доли гипофиза, уменьшает секрецию АКТГ и гидрокортизона. Вводят подкожно для лечения пациентов с болезнью Кушинга, если невозможна хирургическая операция. Побочное действие: гипергликемия, сахарный диабет, синусовая брадикардия, удлинение интервала Q-T на ЭКГ, снижение АД, боль в суставах и мышцах, диспепсия, образование камней в желчном пузыре, алопеция, кожный зуд. Противопоказан при тяжелых заболеваниях печени, грудном вскармливании, людям моложе 18 лет, с осторожностью назначают при сахарном диабете, сердечно-сосудистых заболеваниях, беременности.

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ЗАДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА

препараты вазопрессина

Пептиды, подобные гормону вазопрессину, обнаружены в нейронах животных всех ступеней эволюции, начиная от пресноводной гидры. Гены, кодирующие эти пептиды, возникли в эволюции более 700 млн лет назад. После выхода животных на сушу вазопрессин приобрел исключительное значение для сохранения воды в организме.

Вазопрессин образуется в перикарионе нейронов супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса. Гранулы, содержащие вазопрессин, быстро, в течение 30 мин, транспортируются по длинным аксонам в заднюю долю гипофиза и секретируются в кровь. Часть вазопрессина по воротной системе кровообращения достигает передней доли гипофиза, где регулирует секрецию АКТГ.

Вазопрессин представляет собой циклический пептид из 9 аминокислот: цистеин-тирозин-фенилаланин-глутамин(NH_2)-аспарагин(NH_2)-цис-теин-пролин-аргинин-глицин(NH_2). Остатки цистеина в положениях 1 и 6 соединены дисульфидным мостиком. Это создает циклическую структуру. Вазопрессин человека и большинства млекопитающих содержит в положении 8 аргинин. Аргинин-вазопрессин идентичен АДГ.

У земноводных мишенью для вазопрессина служат клетки кожи и мочевого пузыря, у других позвоночных животных гормон действует на эпителий собирательных трубочек почек. Вазопрессин, повышая проницаемость клеточных мембран в коже, мочевом пузыре и собирательных трубочках, способствует перемещению воды в межклеточную жидкость. В высоких концентрациях вазопрессин (от лат. *vas* - сосуд, *pressare* - давить) суживает сосуды.

Нейроны супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса образуют осморецепторный комплекс. Они содержат вакуоли, заполненные жидкостью с эталонным осмотическим давлением. При дегидратации вакуоли сморщиваются, что служит сигналом для секреции вазопрессина.

Вазопрессин активирует метаботропные рецепторы V_1 (V_{1a} , V_{1b}) и V_2 .

► V_{1a} -рецепторы - наиболее распространены, находятся в гладких мышцах сосудов, кишечника и мочевого пузыря, миометрии, адипоцитах, тромбоцитах, печени, почках, селезенке, половых железах, ЦНС.

► V_{1b} -рецепторы - обнаружены только в передней доле гипофиза.

► V_2 -рецепторы - расположены на мембране главных клеток собирательных трубочек.

Рецепторы вазопрессина состоят из семи пронизывающих мембрану доменов, соединенных тремя внеклеточными и тремя внутриклеточными петлями. V_2 -рецепторы обладают намного большей чувствительностью к вазопрессину (АДГ) по сравнению с V_1 -рецепторами.

V_1 -рецепторы ассоциированы с G_q - и G_{11} -белками и активируют ферменты группы фосфолипаз. Фосфолипаза С катализирует гидролиз мембранного фосфатидилинозитолдифосфата. В этой реакции образуются два вторичных мессенджера - ИФ₃ (высвобождает ионы кальция) и ДАГ (активирует протеинкиназу С). Фосфолипаза А₂ отщепляет от фосфолипидов арахидоновую кислоту, участвует в синтезе простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов. Таким образом, V_1 -рецепторы вызывают спазм сосудов, агрегацию тромбоцитов, усиливают моторику кишечника.

V_2 -рецепторы с помощью G_i -белка активируют аденилатциклазу и увеличивают образование цАМФ. В свою очередь, цАМФ фосфорилирует протеинкиназу А и при ее участии - другие белки. Фосфорилированные белки повышают миграцию белков-аквапоринов-2 (каналы для воды) в апикальную мембрану собирательных трубочек и препятствуют их эндоцитозу в цитоплазму. Аквапорины-2 транспортируют воду в нефроциты. Затем аквапорины-3 и -4 базолатеральной мембраны переносят воду в кровь. Вода всасывается из гипотонической мочи собирательных трубочек в гиперосмотический мозговой слой почек.

При нормальном осмотическом давлении плазмы концентрация вазопрессина минимальная, собирательные трубочки непроницаемы для воды. При ограниченном поступлении воды осмотическое давление плазмы повышается, вакуоли гипоталамуса сморщиваются, секреция вазопрессина возрастает.

Вазопрессин выполняет функцию медиатора ЦНС: регулирует секрецию АКТГ, познавательную деятельность, память, температуру тела, функции сердечно-сосудистой системы. Он увеличивает выделение фактора Виллебранда и фактора VIII свертывания крови (антигемофильного глобулина), повышает агрегацию тромбоцитов и свертывание крови.

При нарушениях секреции и функций вазопрессина развиваются тяжелые заболевания. **При несахарном диабете** тормозится реабсорбция воды в собирательных трубочках почек. Патогенез центральной формы несахарного диабета обусловлен уменьшением примерно на 85% синтеза вазопрессина (АДГ) в гипоталамусе. Нефрогенная, резистентная к вазопрессину, форма развивается при уменьшении чувствительности V_2 -рецепторов собирательных трубочек к действию гормона. Реже причиной несахарного диабета становится ускоренная инактивация вазопрессина вазопрессиназами крови. При беременности несахарный диабет протекает более тяжело из-за высокой активности вазопрессиназ и уменьшения чувствительности V_2 -рецепторов.

Больные несахарным диабетом за сутки выделяют большое количество (более 40-50 мл/кг) разбавленной (менее 200 мосм/кг) мочи, страдают от жажды (полидипсия) и пьют 3-10 л воды, плохо набирают массу тела. Для дифференциальной диагностики центральной и нефрогенной форм несахарного диабета

используют десмопрессин. Этот аналог вазопрессина оказывает лечебное действие только при центральной форме. При врожденной и психогенной полидипсии осмотическое давление плазмы снижено, при несахарном диабете - увеличено.

Синдром неадекватной секреции АДГ характеризуется неполным подавлением секреции вазопрессина (АДГ) при низком осмотическом давлении плазмы и отсутствии гиповолемии. Сопровождается повышенным выделением мочи, гипонатриемией и гипоосмотическим состоянием плазмы (менее 270 мосм/кг). Этот синдром проявляется анорексией, тошнотой, рвотой, мышечными подергиваниями, судорогами, угнетением сознания вплоть до комы.

В патогенезе синдрома неадекватной секреции АДГ имеют значение недостаточная чувствительность осморецепторов гипоталамуса, нарушение механизмов обратной связи, высокая чувствительность собирательных трубочек к вазопрессину в низкой концентрации. Состояние больных ухудшается при поступлении в организм больших объемов воды (как при приеме внутрь, так и при внутривенном введении). Напротив, ремиссия наступает при ограниченном потреблении воды.

Первичный ночной энурез встречается у 15% детей пятилетнего возраста, с возрастом его частота уменьшается. Энурез сохраняется у 1% подростков и взрослых людей. Патогенез обусловлен нарушением биоритмов секреции вазопрессина и большой глубиной сна. Ночью секреция вазопрессина становится необычно низкой. Ребенок не пробуждается при переполнении мочевого пузыря и мочеиспускании. Для лечения применяют десмопрессин в форме назальных капель.

Характеристика заболеваний, вызванных нарушением функций вазопрессина, и их фармакотерапия приведены в табл. 59.1.

Таблица 59.1. Заболевания, вызванные нарушением функций вазопрессина, и их фармакотерапия

Заболевание	Этиология
Центральная форма несахарного диабета	Врожденная анатомическая патология гипоталамуса и/или гипофиза, их повреждение при травме, хирургических операциях, опухолях, ишемии, нейроинфекциях. Наследственная аутосомно-доминантная форма (мутация в гене AVPR1A, 20)
Нефрогенная форма несахарного диабета	Гиперкальциемия, гипокалиемия, почечная недостаточность, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, токсическое действие лития. Мутация гена в X-хромосоме, ответственного за синтез и структуру V2-рецепторов
Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона	Опухоли головного мозга и легких, туберкулезный менингит, нарушения мозгового кровообращения, тропическая малярия, хирургические операции, интоксикации (никотином, производными фенотиазина, трициклическими антидепрессантами), лечение гидрохлоротиазидом, циклофос-фамидом, цисплатином, винбластином, винкристином
Первичный ночной энурез	Нарушение биоритмов секреции вазопрессина

В конце XIX в. для лечения «несахарного мочеизнурения» безуспешно вводили атропин и пропилтиоурацил. В 1912 г. с хорошим лечебным эффектом была применена вытяжка задней доли гипофиза крупного рогатого скота. Наиболее известный препарат вазопрессина того времени - пиррессин. Его вводили внутримышечно в масляном растворе. Пиррессин действовал в течение 5-6 дней, часто вызывал боль и абсцессы в месте инъекции. Нередкими были случаи передозировки. В 1955 г. американский биохимик Винсент Дю Вилье был удостоен Нобелевской премии по химии за синтез полипептидных гормонов, в том числе аргинин-вазопрессина.

В настоящее время синтезированы многочисленные аналоги вазопрессина. В молекуле структурного аналога аргинин-вазопрессина (АДГ) **десмопрессина** в положении 1 проведено дезаминирование цистеина, в положении 8 L-аргинин заменен на D-аргинин, поэтому десмопрессин устойчив к ферментативной инактивации и действует дольше вазопрессина. Десмопрессин активирует V2-рецепторы в 1,6 раза сильнее, чем вазопрессин, оказывает выраженное антидиуретическое действие и в 2000-3000 раз слабее вазопрессина суживает сосуды. Повышает продукцию факторов свертывания крови VIII (антигемофильного глобулина), XI (плазменного предшественника тромбопластина), XII (фактора Хагемана).

Десмопрессин принимают внутрь, сублингвально, вводят в форме назальных капель и спрея при центральной форме несахарного диабета, полидипсии после операции на гипофизе, первичном ночном энурезе у детей старше 5 лет, ночной полиурии у взрослых.

Побочные эффекты десмопрессина: гипонатриемия, спастическая боль в животе, повышение или снижение АД, тахикардия, аритмия, аллергия, боль в месте инъекции. Десмопрессин противопоказан при врожденной и психогенной полидипсии, анурии, задержке жидкости, сердечной недостаточности, беременности. Его не назначают детям до 3 лет из-за опасности гипонатриемии и отека мозга. Недопустимо применение десмопрессина совместно с мочегонными средствами.

ПРЕПАРАТЫ ОКСИТОЦИНА И ЕГО АНТАГОНИСТОВ

Предшественник окситоцина синтезируется в нейронах паравентрикулярного ядра гипоталамуса, в меньшем количестве - в супраоптическом ядре. Он быстро расщепляется на окситоцин и нейрофизин I. Оба гормона секретируются задней долей гипофиза. Окситоцин синтезируется также в яичниках, матке и плодных оболочках. Эстрадиол повышает секрецию, прогестерон и пептидный гормон яичников релаксин - тормозят.

Окситоцин химически незначительно отличается от вазопрессина и представляет собой циклический нонапептид (изолейцин³-лейцин⁸)-аргинин-вазопрессин). В матке и миоэпителиальных клетках молочных желез активирует рецептор, ассоциированный с G_q- и O₁₁-белками, повышает активность фосфолипазы C, образование ИФ₃ и ДАГ. Из внутриклеточных депо освобождаются ионы кальция, вызывающие сокращение миометрия и миоэпителиальных клеток молочных желез. Окситоцин стимулирует продукцию простагландинов.

Окситоцин повышает частоту, силу сокращений и тонус матки. Чувствительность и количество рецепторов к гормону увеличиваются в III триместре беременности, достигают пика перед родами, остаются повышенными еще несколько дней после родов. Окситоцин увеличивает продукцию пролактина и вызывает сокращение миоэпителиальных клеток, окружающих альвеолы молочных желез. Молоко по млечным протокам поступает в млечные синусы и из них высасывается новорожденным.

В акушерской практике применяют синтетический **окситоцин**. Его связь с белками плазмы - 30%. Выводится с мочой в неизмененном виде, период полуэлиминации короткий - 1-6 мин.

Окситоцин вводят в вену капельно и внутримышечно для возбуждения родов, стимуляции родовой деятельности и послеродового сокращения матки. При неполном раскрытии шейки матки окситоцин может вызывать разрыв матки. При операции кесарева сечения окситоцин вводят в шейку матки. Для повышения лактации вводят внутримышечно.

Окситоцин может уменьшать или повышать АД, вызывать брадикардию, аритмию, субарахноидальное кровоотечение, бронхоспазм. Он активирует V₂-рецепторы собирательных трубочек почек и задерживает в организме воду. Противопоказан при узком тазе, аномалиях расположения плода, угрожающем разрыве матки, хронической почечной недостаточности. Окситоцин не вызывает пороков развития плода.

Синтетический пептид **атозибан** блокирует рецепторы окситоцина в матке. Его вливают внутривенно капельно при угрозе преждевременных родов у женщин со сроком беременности от 24 до 33 нед (подробнее см. в главе 47).

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ЭПИФИЗА

В пинеалоцитах эпифиза синтезируется несколько веществ пептидной структуры. Гормональную функцию выполняет мелатонин. Он является ин-дольным производным серотонина, образуется из серотонина в последовательных реакциях ацетилирования и O-метилирования.

Мелатонин регулирует суточные (циркадианные) биоритмы. Информация от фоторецепторов сетчатки поступает в супрахиазматическое ядро гипоталамуса и по симпатическим нервам передается в эпифиз. Продукция и секреция мелатонина возрастают в темное время суток и уменьшаются днем. Максимальная концентрация в плазме создается между полуночью и 5 ч утра. Мелатонин

депонируется в гипоталамусе. При инсомнии образование мелатонина становится одинаковым ночью и днем.

Мелатонин активирует МТ-рецепторы. МТ₁-рецепторы ассоциированы с G_q-белком, повышают активность фосфолипазы С, продукцию вторичных мес-сенджеров - ИФ₃ и ДАГ. МТ₂-рецепторы при участии G_i-белка ингибируют аденилатциклазу и синтез цАМФ. Эти рецепторы участвуют в формировании циркадианных ритмов и обусловленных ими поведенческих реакций. МТ₃-рецепторы являются регуляторным доменом хинонредуктазы 2, нейтрализующей токсичные высокореактивные хиноны.

Синтетическое лекарственное средство **мелатонин** активирует МТ-рецепторы, увеличивает содержание ГАМК и серотонина в среднем мозге и гипоталамусе. Нормализует циркадианные биоритмы, способствует наступлению ночного сна, ослабляет эмоциональную, когнитивную и двигательную активность в ночное время, оказывает антиоксидантное и слабое гипотермическое действие. Активирует Т-лимфоциты-хелперы, естественные киллеры, продукцию интерлейкинов. Регулирует нейроэндокринные функции.

При приеме внутрь биодоступность мелатонина составляет 9-35% из-за выраженной пресистемной элиминации. Связь с белками плазмы - 60%. Мелатонин проникает через ГЭБ. В печени инактивируется в реакциях ги-дроксилирования и конъюгации с серной и глюкуроновой кислотами. Продукты биотрансформации выводятся с мочой. Период полуэлиминации - 45 мин.

Мелатонин принимают внутрь за 30-40 мин до сна при инсомнии, особенно эффективен при нарушении сна, вызванном переменой часовых поясов. Облегчает засыпание, уменьшает число ночных пробуждений, но повышает эмоциональную насыщенность сновидений. Не оказывает выраженного

дневного последствия. Ускоряет адаптацию к перемене часового пояса. В короткое световое время осенью и зимой препятствует развитию хроноде-прессии.

Мелатонин в первую неделю приема может вызывать головную боль, головокружение, раздражительность, тревогу, вялость, сонливость, абдоминальную боль, тошноту, диарею. При приеме мелатонина следует избегать яркого освещения в помещении для сна. Противопоказан при печеночной и тяжелой почечной недостаточности, беременности, грудном вскармливании, людям моложе 18 лет.

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ И ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ. АНТИТИРЕОИДНЫЕ СРЕДСТВА

ПРЕПАРАТЫ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Тиреоидные гормоны - единственные вещества организма, содержащие йод. Тироксин представляет собой 3,5,3',5'-тетрайодтиронин, трийодтиро-нин - 3,5,3'-трийодтиронин. Тиреоидные гормоны синтезируются и хранятся в составе коллоида щитовидной железы - тиреоглобулина. В 1951 г. американский биохимик Эдвард Кендалл впервые выделил тироксин из щитовидной железы.

Суточная потребность в йоде составляет 40-120 мкг для детей, 150 мкг для взрослых, 175 мкг при беременности и 200 мкг при грудном вскармливании. Йод содержится в рыбе и молочных продуктах, его намного меньше в овощах, мясе и птице, отсутствует в обычной питьевой воде. Для профилактики нетоксического зоба йодид или более стойкий йодат добавляют к поваренной соли, питьевой воде, воде для орошения и животным кормам.

Йодид транспортируется в фолликулы щитовидной железы симпортом Na⁺-I⁻. Концентрация йодида в щитовидной железе в 30-50 раз выше, чем в плазме, при стимуляции щитовидной железы - в 100 раз выше. Гемсодержащий фермент тироцитов йодидпероксидаза катализирует окисление йодида в атомарный йод (окислителем служит перекись водорода), включение одного или двух атомов йода в тирозин тиреоглобулина и реакции конъюгации монойодтирозина и дийодтирозина. В С-концевой части тиреоглобулина моно-йодтирозин конъюгирует с дийодтирозином с образованием

трийодтиронина, в N-концевой части - две молекулы дийодтирозина конденсируются с образованием тироксина.

При недостаточном поступлении йодида преобладает синтез монойодтиро-зина, а значит, - трийодтиронина. Это компенсирует общий дефицит гормонов, так как трийодтиронин содержит на один атом йода меньше, но в 5 раз более активен, чем тироксин.

Для секреции гормонов тиреоглобулин из просвета фолликулов эндоцитозом поступает в тироциты через их апикальную мембрану. В цитоплазме ти-реоглобулин распадается на мелкие капли, сливающиеся с лизосомами. Лизосомальные эндопептидазы деполимеризуют тиреоглобулин на несколько фрагментов, затем экзопептидазы расщепляют эти фрагменты на аминокислоты и 3-5 молекул тиреоидных гормонов. Гормоны выводятся в кровь через базальную мембрану тироцитов. Монойодтирозин, дийодтирозин и йодид остаются в щитовидной железе.

Более 80% трийодтиронина образуется не в щитовидной железе, а в периферических тканях, в основном в печени. Атом йода отщепляется от тироксина селенсодержащей 5'-дейодиназой.

Тиреоидные гормоны циркулируют в плазме в связи с тироксинсвязывающим глобулином - гликопротеином с молекулярной массой 63 кДа. В транспорте тироксина участвуют также транстиретин (тироксинсвязывающий пре-альбумин), а при насыщении этих белков - альбумины и ЛПВП. Тироксин связывается с белками очень прочно, трийодтиронин - намного слабее. Период полуэлиминации тироксина у здоровых людей составляет 6-8 сут, при тиреотоксикозе - 3-4 сут, при гипотиреозе - 9-10 сут. Период полуэлиминации трийодтиронина - около 1 сут.

Функции щитовидной железы регулируют тиролиберин и тиреотропный гормон. Гормон гипоталамуса тиролиберин представляет собой трипептид, образуется из предшественника, повышает синтез тиреотропного гормона и его выделение из секреторных гранул. Рецептор тиролиберина находится в передней доле гипофиза, ассоциирован с G_q -белком, при активации повышает продукцию ИФ₃ и ДАГ.

Тиреотропный гормон образуется в тиреотропных клетках передней доли гипофиза, представляет собой гликопротеин, состоит из α - и β -субъединиц, секретируется импульсно, с максимальной интенсивностью во время сна. Ти-реотропный гормон активирует на мембране тироцитов метаболитные цито-рецепторы, ассоциированные с G-белком. В малой концентрации он повышает активность аденилатциклазы и синтез цАМФ, в большой концентрации активирует фосфолипазу С и продукцию ИФ₃ и ДАГ. Через несколько минут после активации циторецепторов увеличивается секреция ранее синтезированных тиреоидных гормонов. В течение 2-3 ч тиреотропный гормон усиливает симпорт Na^+-I^- , повышает окисление йодида, йодирование тирозина, конъюгацию монойодтирозина и дийодтирозина, эндоцитоз и протеолиз ти-реоглобулина. Тиреотропный гормон вызывает гипертрофию, гиперплазию фолликулов и увеличивает кровоснабжение щитовидной железы. Тиреоидные гормоны тормозят секрецию тиреотропного гормона по принципу отрицательной обратной связи.

Трийодтиронин связывается с внутриклеточным рецептором, транспортируется в ядро и регулирует экспрессию генов. Тироксин взаимодействует с тем же рецептором, но намного слабее. Он оказывает действие после дейодирования в трийодтиронин. Тиреоидные гормоны активируют также рецепторы, функционирующие на мембране клеток и в митохондриях.

Тиреоидные гормоны регулируют рост и развитие организма. Их рецепторов особенно много в головном мозге плода и ребенка. Гормоны способствуют образованию нейронов и нейроглии из стволовых клеток, формированию синаптических связей, синтезу ламинина (направляет миграцию нейронов) и миелина. Дефицит гормонов у детей в возрасте от рождения до полугода может вызывать кретинизм. Тиреоидные гормоны участвуют в формировании скелета у плода.

Тиреоидные гормоны повышают потребление кислорода тканями. Основной обмен увеличивается на 30-40% в сердце, скелетных мышцах, печени и почках, не изменяется в головном мозге. Рост потребления кислорода обусловлен усилением цАМФ-зависимого липолиза и окислением жирных кислот в клетках, при этом окислительное фосфорилирование не разобщается. Тиреоидные гормоны ингибируют фермент инактивации цАМФ - фосфоди-эстеразу.

В сердце тиреоидные гормоны повышают количество и чувствительность β -адренорецепторов, поэтому вызывают тахикардию и усиливают сердечные сокращения. У больных тиреотоксикозом возникают тахикардия, аритмия, гипертрофия миокарда, увеличивается ударный и минутный объем крови, расширяются сосуды. Для гипотиреоза характерны брадикардия, ослабление сердечных сокращений, диастолическая дисфункция сердца, перикардальный выпот, сужение сосудов.

Тиреоидные гормоны увеличивают количество рецепторов ЛПНП на гепатоцитах и захват ЛПНП печенью. При тиреотоксикозе в плазме возрастает содержание свободных жирных кислот, развивается инсулинорезистентность, в печени активируется глюконеогенез. При гипотиреозе плотность рецепторов ЛПНП становится меньше, возникает гиперхолестеринемия, тормозятся всасывание глюкозы в кишечнике, ее захват тканями и секреция инсулина. Потребление глюкозы головным мозгом не изменяется.

Типичные симптомы тиреотоксикоза - психомоторное возбуждение, инсомния, страх, тревога, повышение температуры тела, тремор, гиперемия и влажность кожи, мышечная слабость, атрофия скелетных мышц, остеопороз. В ретробульбарной клетчатке и глазодвигательных мышцах возникает воспалительная инфильтрация - офтальмопатия Грейвса.

При гипотиреозе повышается секреция тиреотропного гормона. Он способствует накоплению гликозаминогликанов в соединительной ткани и формированию слизистого отека кожи (микседемы).

Выпускают препарат натриевой соли L-тироксина - **левотироксин натрия**. Его биодоступность - 70-80%, период полуэлиминации - около 1 нед. Лево-тироксин натрия принимают внутрь для заместительной терапии при гипотиреозе, эутиреоидном зобе, резекции щитовидной железы. Лечебный эффект наступает через 3-5 сут.

При гипотиреоидной коме (потеря сознания, выраженная гипотермия, угнетение дыхания, брадикардия, падение АД, гипонатриемия, ацидоз, анемия) вводят в вену сначала препарат глюкокортикоида, затем принимают внутрь левотироксин натрия в большой дозе.

Левотироксин натрия противопоказан при тиреотоксикозе, инфаркте миокарда, миокардите, недостаточности надпочечников.

АНТИТИРЕОИДНЫЕ СРЕДСТВА

Производные тионамида **тиамазол** и **пропилтиоурацил** тормозят образование трийодтиронина и тироксина. Они ингибируют окисленную форму йодид-пероксидазы и нарушают окисление йодида в атомарный йод, йодирование

тирозиновых остатков тиреоглобулина и конъюгацию йодтирозинов. Антитиреоидный эффект развивается после истощения запаса йодированного тирео-глобулина. Оказывают иммунодепрессивное действие и ослабляют при тиреотоксикозе продукцию тиреостимулирующих антител.

Тиамазол всасывается из кишечника с биодоступностью 93%, не связывается с белками плазмы, проникает через плаценту и в грудное молоко. У пропилтиоурацила биодоступность 80%, связь с белками плазмы - 75%, он не проникает через плаценту и в грудное молоко. Оба средства выводятся с мочой в виде неактивных метаболитов. Период полуэлиминации тиамазола - 4-6 ч, пропилтиоурацила - около 8 ч.

Антитиреоидные средства применяют для лечения тиреотоксикоза. Симптомы заболевания уменьшаются через 3-6 нед, эутиреоз наступает через 12 нед. При тиреотоксическом кризе принимают внутрь тиамазол или пропил-тиоурацил в больших дозах в комбинации с калия йодидом.

Во время подготовки больных к резекции щитовидной железы назначают антитиреоидные средства, чтобы добиться эутиреоза. На фоне лечения повышается секреция тиреотропного гормона. Для ее подавления за 7-10 сут до операции применяют калия йодид. Это позволяет уменьшить васкуляризацию щитовидной железы и сделать ее более хрупкой.

Пропилтиоурацил и реже тиамазол могут вызывать обратимый агранулоцитоз, крапивницу, боль и скованность в суставах, парестезию, головную боль, тошноту, пигментацию кожи и алопецию. При приеме пропилтиоурацила возможно повышение активности печеночных ферментов. При

передозировке антитиреоидных средств создается опасность гипотиреоза. Для неотложной помощи применяют левотироксин натрия.

КАЛИЯ ЙОДИД

Калия йодид принимают внутрь для профилактики эндемического зоба (в том числе у беременных) и предупреждения рецидива зоба после резекции щитовидной железы или завершения курса терапии левотироксином натрия, назначают также для лечения диффузного эутиреоидного зоба у новорожденных, детей и молодых взрослых людей. При эутиреоидном зобе калия йодид по принципу отрицательной обратной связи тормозит секрецию тиреотропного гормона передней долей гипофиза, нарушает в щитовидной железе симпорт $\text{Na}^+ - \text{I}^-$, синтез йодтирозинов и йодтиронинов. Калия йодид рекомендован для защиты щитовидной железы от радиоактивного йода, попадающего в окружающую среду при авариях на ядерных реакторах; его включают в терапию перед хирургической резекцией щитовидной железы.

Калия йодид может вызывать аллергические реакции, в том числе опасные - отек Квинке, отек гортани, геморрагическую сыпь. При иммунокомплексной реакции на калия йодид возникают лихорадка, боль в суставах, эозинофилия, тромбоцитопеническая пурпура, узелковый периартериит, увеличиваются лимфатические узлы.

При хроническом отравлении йодидами (йодизме) набухают и становятся болезненными слюнные железы, повышается температура тела, возникают

фарингит, тонзиллит, ларингит, появляются угревидные высыпания в участках кожи, богатых салными железами (йододерма). Йодизм напоминает простуду. Больные жалуются на боль в области лобных пазух, кашель с мокротой, болезненность зубов и десен, слюнотечение, металлический привкус во рту и горле, насморк, раздражение глаз с отеком век, диарею с кровью. При тяжелом йодизме возможен отек легких. Симптомы обусловлены раздражающим действием йодидов в процессе их выделения слезными, слюнными, бронхиальными, потовыми и салными железами. При появлении первых симптомов йодизма йодиды отменяют, назначают обильное питье и натрия хлорид.

радиоактивный йод

Йод образует несколько радиоактивных изотопов, в медицине применяют ^{131}I и ^{123}I . При распаде эти изотопы испускают γ -излучение и β -частицы. Радиоактивный йод поглощается щитовидной железой, β -частицы остаются в фолликулах, γ -излучение проникает во все ткани.

Натрия йодид [^{131}I] принимают внутрь и вливают в вену при многоузловом токсическом зобе, фолликулярном раке щитовидной железы, диффузном токсическом зобе с симптомами тиреотоксикоза, если неэффективны антитиреоидная терапия и резекция щитовидной железы. Радиоактивный йод вызывает некроз тироцитов, рассасывание коллоида и фиброз щитовидной железы. При терапии натрия йодидом [^{131}I] создается опасность развития гипотиреоза, в том числе позднего и скрытого. Применение радиоактивного йода противопоказано при заболеваниях почек, лейкопении и тромбоцитопении, беременности, грудном вскармливании.

Натрия йодид [^{131}I] и натрия йодид [^{123}I] принимают внутрь и вливают в вену для оценки функционального состояния и визуализации щитовидной железы при диагностических процедурах сцинтиграфии и радиометрии. Препараты радиоактивного йода позволяют дифференцировать диффузный и многоузловой токсический зоб, «горячие» функционирующие и «холодные» неактивные узлы, выявлять эктопическую ткань щитовидной железы и метастазы рака.

кальцитонин

Кальцитонин у млекопитающих синтезируется и секретируется парафолликулярными С-клетками щитовидной железы. Образуется из полипептида-предшественника. В ЦНС из этого же предшественника образуется медиатор - кальцитонин-генсвязанный пептид.

Кальцитонин представляет собой одноцепочечный полипептид из 32 аминокислот. Синтез и секреция кальцитонина возрастают при высокой концентрации ионов кальция в плазме и уменьшаются - при низкой. Период полужизни кальцитонина - около 10 мин.

Кальцитонин тормозит функции остеокластов и резорбцию костной ткани. Взаимодействует с рецептором остеокластов, быстро и значительно уменьшает площадь их гофрированной мембраны (см. главу 68). Повышает экскрецию

кальция, фосфатов и натрия с мочой. Оказывает анальгетическое действие, так как активирует серотонинергическую и опиоидную антиноцицептивную систему головного мозга.

Генно-инженерный рекомбинантный **кальцитонин** лосося¹ вводят под кожу и в мышцы при костной болезни Педжета (очаги патологического остеогенеза в костях, содержащие аномальные многоядерные остеокласты), постменопаузальном, сенильном остеопорозе, остеопорозе, вызванном длительной глюкокортикоидной терапией, гиперпаратиреозе, гипервитаминозе D. Через несколько недель терапии кальцитонин утрачивает лечебное действие из-за инактивации антителами.

Побочные эффекты кальцитонина - тошнота, отек кистей, крапивница, кишечные колики. Введение кальцитонина должно быть ограничено коротким сроком из-за высокого риска развития злокачественных новообразований.

ПАРАТИРЕОИДНЫЙ ГОРМОН

Паратиреоидный гормон - одноцепочечный полипептид с молекулярной массой около 95 кДа, состоит из 84 аминокислот. Биологической активностью обладают 34 аминокислоты N-концевого участка цепи. Синтезируется в виде полипептида-предшественника, хранится в секреторных гранулах, откуда поступает в кровь. Большая часть гормона разрушается в клетках желез. При гипокальциемии протеолиз уменьшается, в кровь поступает больше паратиреоидного гормона, что обеспечивает быстрое повышение уровня ионов кальция. Период полуэлиминации паратиреоидного гормона составляет 2-5 мин, неактивные фрагменты выводятся с желчью и мочой.

Рецептор паратиреоидного гормона ассоциирован с G_s -белком, повышает активность аденилатциклазы и синтез цАМФ. Паратиреоидный гормон увеличивает содержание ионов кальция в крови: способствует их всасыванию в тонкой кишке (возможно, при участии активной формы витамина D кальци-триола) и реабсорбции в почечных канальцах. Вызывает миграцию активированных остеобластов в зоны резорбции костей. Увеличивает почечную экскрецию воды, фосфатов, аминокислот, цитрата, ионов калия, задерживает ионы магния и водорода.

Гипопаратиреоз возникает из-за ошибочного удаления паращитовидных желез при резекции щитовидной железы, реже он вызван аутоиммунной и генетической патологией. Для гипопаратиреоза характерны гипокальциемия, повышенная экскреция Ca^{2+} с мочой, гиперфосфатемия, дефицит кальци-триола. Эти нарушения проявляются парестезией, тетанией (тонические судороги, преимущественно мышц кистей и стоп, ларингоспазм), спазмом аккомодации, спазмом бронхов, кишечника, мочевого пузыря, артерий пальцев рук и ног, тахикардией, выпадением волос, дефектами ногтей и зубной эмали, эмоциональной лабильностью, психическими расстройствами. Избыточная экскреция ионов кальция с мочой создает опасность кальцификации почек и образования кальциевых камней.

¹ Кальцитонин, выделенный из ультимобранхиальных телец лосося и угря, более активен и действует дольше.

Рекомбинантный генно-инженерный фрагмент паратиреоидного гормона из 34 аминокислот **терипаратид** вводят подкожно для лечения постменопаузального остеопороза у женщин и остеопороза вследствие недостаточного развития половых желез у мужчин. Вызывает кратковременную гиперкальциемию и гипофосфатемию. Период полуэлиминации - 1 ч.

Терипаратид может вызывать боль в костях и суставах, спастическое сокращение мышц конечностей и спины, тахикардию, одышку, анемию. Противопоказан при гиперкальциемии, опухолях костей, тяжелой почечной недостаточности, беременности, грудном вскармливании, детям.

При гиперпаратиреозе в плазме увеличивается содержание ионов кальция, снижается содержание фосфата. В тяжелых случаях возникает фиброзно-кистозный остит. Для уменьшения гиперкальциемии, вызванной избыточной секрецией паратиреоидного гормона, применяют **цинакальцет**. Он повышает чувствительность кальцийчувствительного рецептора клеток паращитовидных желез к действию внеклеточного Ca^{2+} и тормозит секрецию паратиреоидного гормона. Цинакальцет принимают внутрь при гиперкальциемии у больных первичным

гиперпаратиреозом и карциномой паращитовидных желез и вторичном гиперпаратиреозе, развившемся в терминальной стадии почечной недостаточности. Среди побочных эффектов цинакальце-та - головокружение, парестезия, анорексия, тошнота, рвота, боль в мышцах, кожная сыпь. Он противопоказан людям моложе 18 лет, с осторожностью применяют при беременности. На время лечения цинакальцетом прекращают грудное вскармливание.

САХАРОСНИЖАЮЩИЕ СРЕДСТВА. ГЛЮКАГОН

ПРЕПАРАТЫ ИНСУЛИНА

История открытия инсулина и применения его препаратов полна драматических событий. В 1869 г. немецкий врач Пауль Лангерганс в докторской диссертации описал на гистологических срезах поджелудочной железы клетки, объединенные в островки. Эти клетки значительно отличались от давно известных клеток ацинусов, секретирующих пищеварительные ферменты. Спустя 20 лет Оскар Минковский и Йозеф Меринг установили, что у собак с удаленной поджелудочной железой развивается синдром, похожий на сахарный диабет. В последующие годы было много попыток лечить сахарный диабет вытяжкой из поджелудочной железы животных. Все они закончились неудачей.

Важным этапом в лечении сахарного диабета стало получение препарата инсулина канадскими учеными. В 1921 г. выпускник университета Торонто хирург Фредерик Грант Бантинг (1891-1941) предположил, что сахароснижающее вещество из поджелудочной железы при выделении разрушается протеолитическими ферментами ацинусов. Для его защиты от протеолиза необходимо вызывать атрофию ацинусов перевязкой протоков поджелудочной железы. Бантинг обратился за помощью к ведущему специалисту по метаболизму углеводов профессору университета Торонто физиологу Джону Маклеоду. В его лаборатории Бантинг и его ассистент, студент четвертого курса, Чарльз Бест, перевязывали протоки поджелудочной железы у собак, дожидались атрофии ацинусов, затем удаляли железу и с помощью этанола и кислоты экстрагировали из нее неизвестное вещество. Инъекции этого вещества собакам с удаленной поджелудочной железой уменьшали гипергликемию и улучшали самочувствие. Биохимик Джеймс Коллип разработал методы экстракции и очистки сахароснижающего вещества. Новое соединение получило название инсулин от латинского слова *insula* - остров. Вскоре Бантинг предложил получать инсулин из поджелудочной железы плодов телят. В эмбриогенезе крупного рогатого скота гормон начинает синтезироваться раньше, чем появляются пищеварительные ферменты.

Сначала Бантинг и Бест испытали инсулин на себе. После его подкожного введения они почувствовали слабость и головокружение, но эти симптомы быстро прошли. 11 января 1922 г. Бантинг рискнул ввести инсулин четырнадцатилетнему мальчику Леонарду Томпсону, страдавшему тяжелой формой сахарного диабета. Содержание глюкозы плазмы у него достигало 28 ммоль/л, суточный диурез был увеличен до 3-5 л, мальчик весил всего 25 кг. Первая инъекция не привела к улучшению и вызвала опасную аллергическую реакцию. Коллип срочно занялся очисткой инсулина. Второй раз, 23 января, ребенку ввели более очищенный препарат. Он стал чувствовать себя намного лучше, в плазме и моче уменьшилось содержание глюкозы и кетоновых тел. Леонард Томсон получал регулярные инъекции инсулина и прожил еще 13 лет. В числе первых успешных пациентов оказалась дочь главы Верховного суда США Элизабет Хегес Госет. До начала терапии инсулином она болела сахарным диабетом 4 года и жила благодаря жесточайшей диете - получала около 400 ккал

в день. Элизабет прожила 73 года, родила трех здоровых детей и последние годы лечилась современными препаратами инсулина.

В 1923 г. Нобелевский комитет присудил премию в области физиологии и медицины Бантингу и Маклеоду. Это произошло всего через 18 мес после первого доклада об инсулине на собрании Ассоциации американских врачей. Решение о присуждении Нобелевской премии обострило и без того непростые отношения между учеными. Бантинг считал, что вклад Маклеода в создание инсулина преувеличен, премию должны получить он и Бест. Для восстановления справедливости Бантинг разделил свою часть премии с Бестом, а Маклеод - с Коллипом. Патент на разработку препарата инсулина ученые продали за доллар университету Торонто.

Во время Второй мировой войны Фредерик Бантинг служил офицером связи и регулярно летал в Великобританию, чтобы обеспечивать взаимодействие между североамериканскими и британскими медицинскими учреждениями. Он трагически погиб в авиакатастрофе на острове Ньюфандленд 21 февраля 1941 г.

В медицинской практике долгие годы использовали препараты бычьего и свиного инсулина. Бычий инсулин отличается от инсулина человека двумя аминокислотами, свиной - одной аминокислотой. Применялись свиной монопиковый инсулин (98% инсулина, один пик на хроматограмме) и монокомпонентный инсулин (99,8% инсулина).

Датский биохимик Ганс Христиан Хагедорн получил первый комбинированный препарат инсулина и протамина. Этот белок со щелочными свойствами выделяют из молок лососевых рыб во время нереста. Протамин-инсулин плохо растворяется в воде при нейтральном pH и образует суспензию. При подкожном введении формирует депо, из которого инсулин постепенно всасывается в кровь. Добавление цинка к протамин-инсулину еще больше удлиняет действие. Цинк способствует образованию гексамеров инсулина в подкожной клетчатке. В 1946 г. для лечения сахарного диабета стали применять нейтральный протамин-инсулин Хагедорна.

В 1960 г. была расшифрована аминокислотная последовательность инсулина, в 1963 г. получен биосинтетический инсулин заменой в свином инсулине одной аминокислоты, в 1972 г. установлено пространственное строение гормона. В 1980-е годы открыт ген инсулина и разработана технология получения генно-инженерного человеческого инсулина. В современной медицине применяют только генно-инженерный инсулин и его аналоги.

Островки поджелудочной железы состоят из четырех типов клеток, секретирующих различные вещества:

- ▶ α -клетки - глюкагон;
- ▶ β -клетки - инсулин;
- ▶ δ -клетки - соматостатин;
- ▶ PP-клетки (F-клетки) - панкреатический полипептид.

В β -клетках вначале синтезируется препроинсулин - одноцепочечный полипептид из 110 аминокислот. В шероховатом ЭПР от препроинсулина отщепляется N-концевой сигнальный пептид из 24 аминокислот. В этой реакции образуется двухцепочечный проинсулин. Он транспортируется в комплекс Гольджи и упаковывается в секреторные гранулы. В этих органоидах после отщепления от проинсулина еще четырех аминокислот и C-пептида образуется инсулин.

Инсулин человека состоит из A-цепи (21 аминокислота) и B-цепи (30 аминокислот). В каждой цепи по одной дисульфидной связи, A- и B-цепи соединены двумя дисульфидными мостиками. Молекулярная масса инсулина -

5734 Да. В секреторных гранулах β -клеток инсулин хранится в виде гексамеров, в их образовании участвуют ионы цинка.

Секреция инсулина повышается под влиянием глюкозы, аминокислот, жирных кислот, кетоновых тел и при активации внесинаптических β_2 -адренорецепторов островков. Секрецию тормозят внесинаптические α_2 -адренорецепторы.

Основным стимулом для секреции инсулина служит глюкоза. Она поступает в β -клетки облегченной диффузией при участии транспортера GLUT2, фосфорилируется глюкокиназой (гексокиназа IV) и включается в реакции гликолиза. В клетках образуется АТФ, уменьшается проницаемость мембранных АТФ-зависимых калиевых каналов, тормозится выход ионов калия, что вызывает деполяризацию и открытие потенциалзависимых кальциевых каналов. Ионы кальция стимулируют выделение инсулина из секреторных гранул.

В крови инсулин циркулирует в виде мономеров, в подкожной клетчатке находится в виде мономеров, димеров и гексамеров. Гексамеры и димеры перед всасыванием в кровь распадаются на мономеры. Концентрация инсулина в крови воротной вены - 0,2-0,4 нмоль/л, в периферической крови - 0,1

нмоль/л. Почти половина молекул инсулина подвергается протеолизу цистеиновой металлопротеиназой в печени, меньшее количество деполимеризуется в почках, жировой ткани и скелетных мышцах. Период полуэлиминации инсулина у здоровых людей и больных неосложненным сахарным диабетом составляет 5-6 мин.

Инсулин активирует в печени, скелетных мышцах, миокарде и жировой ткани мембранный циторецептор-протеинкиназу. Головной мозг является инсулиннезависимым органом.

Рецептор инсулина представляет собой гликопротеин, состоит из двух α -субъединиц и двух β -субъединиц, объединенных дисульфидными связями в гетеротетрамер β - α - α - β . Внеклеточные α -субъединицы связывают инсулин, трансмембранные β -субъединицы обладают тирозинкиназной активностью. После связывания инсулина с α -субъединицами остатки тирозина в β -субъединицах аутокаталитически фосфорилируются, что повышает тирозинкиназную активность рецептора. Рецептор инсулина, не способный к ауто-фосфорилированию, не функционирует.

Активированная тирозинкиназа рецептора инсулина фосфорилирует тирозин внутриклеточных белков IRS-1 и IRS-2 (англ. insulin receptor substrates - субстраты инсулинового рецептора). Инсулин регулирует транскрипцию около 100 генов.

Под влиянием инсулина транспортеры глюкозы, ассоциированные с гексокиназой, перемещаются из внутриклеточных везикул на мембрану клеток и переносят глюкозу в клетки. Гексокиназа катализирует ее фосфорилирование. Глюкозо-6-фосфат включается в реакции гликолиза, глюкозо-1-фосфат служит субстратом для синтеза гликогена. Среди важных метаболических эффектов инсулина:

- ▶ повышение активности гликогенсинтазы и ингибирование фермента гликогенолиза гликогенфосфорилазы, накопление гликогена в печени и скелетных мышцах;
- ▶ уменьшение в гепатоцитах активности фермента глюконеогенеза фосфоенолпируваткарбоксикиназы и торможение образования глюкозы из аминокислот, глицерина, пирувата и лактата;
- ▶ превращение ацетил-КоА в жирные кислоты, торможение липолиза в жировых депо;
- ▶ уменьшение продукции атерогенных ЛПНП;
- ▶ образование аминокислот из кетокислот;
- ▶ захват аминокислот скелетными мышцами и усиление синтеза белка, торможение протеолиза.

Инсулин является митогеном. Он активирует фосфорилирование белка системы Ras и его взаимодействие с белком Raf-1. Это вызывает каскад митоген-активированных протеинкиназ с последующим усилением пролиферации и дифференцировки клеток.

В норме концентрация глюкозы в плазме составляет 4-5 ммоль/л, за сутки секретируется 23-60 ЕД инсулина (0,6-1 ЕД/кг). Секреция инсулина возрастает в виде пиков после приема пищи (прандиальная секреция). В первой фазе прандиальной секреции инсулин подавляет продукцию эндогенной глюкозы перед всасыванием глюкозы пищи. Вторая фаза необходима для утилизации глюкозы пищи после ее поступления в кровь.

В медицинской практике применяют препараты генно-инженерного человеческого инсулина короткого и средней продолжительности действия и аналоги инсулина с коротким и длительным эффектами (табл. 62.1). Короткое действие оказывает **инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]**. Средней продолжительностью действия обладает **инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный]**. Он представляет собой препарат нейтрального протамина-инсулина Хагедорна, содержит равные (изофаные) количества инсулина и протамина, в воде образует суспензию. Инсулин-изофан вводят

Таблица 62.1. Начало, пик и продолжительность действия препаратов инсулина и его аналогов

Классификация препаратов	Основные препараты	Начало действия	Максимальное действие

Аналоги инсулина короткого действия	▶ Инсулин лизпро ▶ Инсулин аспарт ▶ Инсулин глулизин	15 мин	30 мин
Препараты инсулина короткого действия	▶ Инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]	30 мин	1,5-3 ч
Препараты инсулина средней продолжительности действия	▶ Инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный]	1 ч	2-8 ч
Аналоги инсулина длительного действия	▶ Инсулин детемир ▶ Инсулин гларгин	1-2 ч	-
Аналоги инсулина сверхдлительного действия	▶ Инсулин деглудек	2-3 ч	-

подкожно для формирования депо, из которого инсулин медленно поступает в кровь.

В структуре аналогов инсулина короткого действия (**инсулин лизпро, инсулин аспарт, инсулин глулизин**) заменены аминокислоты в участках цепи В, не взаимодействующих с рецептором инсулина. После подкожной инъекции инсулин аспарт не образует гексамеры, а гексамеры инсулина лизпро и инсулина глулизина быстро диссоциируют на димеры и момеры. Максимальный эффект аналогов инсулина короткого действия совпадает с пиком прандиальной гипергликемии.

Аналоги инсулина длительного действия также созданы с помощью модификации молекулы генно-инженерного инсулина. Структура **инсулина глар-гина** изменена так, что его изоэлектрическая точка смещена из кислой в нейтральную сторону. **Инсулин детемир** содержит остаток миристиновой кислоты. В подкожной клетчатке эти аналоги инсулина образуют гексамеры и создают депо. **Инсулин деглудек** образует мультигексамеры, очень медленно диссоциирующие на момеры, поэтому оказывает наиболее длительное сахароснижающее действие. Аналоги инсулина длительного действия имитируют базальную секрецию инсулина.

Активность препаратов инсулина выражают в единицах действия. Одна единица действия соответствует количеству гормона, уменьшающему содержание глюкозы в плазме голодного кролика до 2,5 ммоль/л. Чаще всего применяют препараты инсулина с активностью 100 ЕД/мл.

При сахарном диабете 1-го типа (инсулинзависимом) погибает большинство β -клеток поджелудочной железы, развивается инсулиновая недостаточность, при сахарном диабете 2-го типа (инсулиннезависимом) масса β -клеток уменьшается примерно наполовину, возникает инсулинорезистентность, повышается продукция глюкозы печенью. Препараты инсулина как средства заместительной терапии вводят под кожу всем больным сахарным диабетом 1-го типа, а также в малой дозе (0,4-0,6 ЕД/кг массы тела) больным сахарным диабетом 2-го типа, если недостаточно эффективны диетические мероприятия и прием синтетических сахароснижающих средств.

Под влиянием препаратов инсулина у больных сахарным диабетом в плазме уменьшается количество глюкозы, гликозилированных белков, жирных кислот, кетоновых тел и холестерина, в жировой ткани запасаются триглицериды, в скелетных мышцах растет содержание белка. В моче не определяются глюкоза, азотистые соединения, кетоновые тела.

Чаще используют базисно-бюлусный режим терапии: вводят инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный] или аналоги инсулина длительного и сверхдлительного действия и перед каждым приемом пищи добавляют инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный] или аналоги инсулина короткого действия. Препараты с пролонгированным эффектом создают постоянную концентрацию инсулина в плазме, препараты короткого действия позволяют повышать его концентрацию в зависимости от количества потребленной глюкозы.

Широкое распространение получили шприц-ручки для подкожных инъекций препаратов инсулина. В шприц-ручку вставляют картридж (флакон) с ин-

сулином. Необходимую дозу устанавливают поворотом дозатора - колпачка шприц-ручки. Доза отображается в индикаторном окне, а звуковой щелчок подтверждает, что она набрана правильно.

Для непрерывного введения разработан носимый дозатор инсулина - ин-сулиновая помпа. Она представляет собой катетер, введенный под кожу, и резервуар с блоком памяти о введенной дозе. С помощью инсулиновой помпы имитируют базальную секрецию инсулина и его повышенную секрецию перед приемом пищи. Это устройство позволяет воспроизводить физиологические колебания концентрации инсулина в плазме. При диабетическом кетоацидозе и гиперосмолярной коме инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный] вливают внутривенно.

Наиболее частый побочный эффект препаратов инсулина - гипогликемия. Ее симптомы появляются при содержании глюкозы в плазме 3,3-3,9 ммоль/л. Характерны потливость, чувство голода, парестезия, сердцебиение, тремор, головокружение, тревога. При выраженной гипогликемии развивается кома. Для ее купирования вливают в вену препарат глюкагона и раствор глюкозы*.

При быстром развитии гипогликемии создается опасность отека подкожной клетчатки и даже выпота в брюшную, плевральную полость и перикард. Причина отеков - повышенная секреция вазопрессина (АДГ) и нарушение почечной экскреции ионов натрия и воды.

Под влиянием инсулинотерапии возможно повышение массы тела за счет митогенного эффекта инсулина и увеличенного образования триглицеридов. В местах подкожных инъекций иногда возникают атрофия или гипертрофия подкожной жировой клетчатки. Современные препараты инсулина очень редко вызывают аллергические реакции.

САХАРОСНИЖАЮЩИЕ СРЕДСТВА, ПОВЫШАЮЩИЕ СОДЕРЖАНИЕ ИНСУЛИНА В ПЛАЗМЕ

Производные сульфонилмочевины

В конце 1930-х годов в медицине стали широко применять противомикроб-ные сульфаниламидные средства. В 1942 г. французский врач Марсель Жанбон с коллегами заметили, что некоторые сульфаниламиды у экспериментальных животных вызывают гипогликемию. Такой же эффект Жанбон выявил у больных, получавших сульфаниламиды. Он сообщил о своем наблюдении Огюсту Лубатье, который синтезировал несколько производных сульфонилмочевины и доказал их сахароснижающее действие. Спустя несколько лет первые лекарственные средства этой группы вошли в клиническую практику. Производные сульфонилмочевины представляют собой замещенные соединения арилсульфонилмочевины с различными радикалами в п-положении бензольного кольца и у атома азота в остатке мочевины.

Производные сульфонилмочевины стимулируют секрецию инсулина β -клетками островков поджелудочной железы. В АТФ-зависимых калиевых каналах мембраны β -клеток они связываются с белком SUR-1 (англ. sulfonylurea receptor - рецептор сульфонилмочевины) и уменьшают выход ионов калия. Мембрана деполяризуется, в β -клетки по потенциалзависимым каналам поступают ионы кальция, активирующие выделение инсулина из секреторных гранул.

Производные сульфонилмочевины восстанавливают чувствительность β -клеток к физиологической стимуляции глюкозой, увеличивают количество и чувствительность рецепторов инсулина в инсулинзависимых тканях. Тормозят адгезию и агрегацию тромбоцитов, улучшают микроциркуляцию.

Производные сульфонилмочевины разделяют на три генерации. Средства I генерации в настоящее время не применяют из-за опасных побочных эффектов. Средства II генерации - **глибенкламид, гликвидон и гликлазид**, средство III генерации - **глимепирид**.

Глимепирид непродолжительно связывается с белком SUR-1 в калиевых каналах. Это уменьшает риск гипогликемии и препятствует истощению β -клеток. Кроме того, глимепирид независимо от инсулина усиливает поглощение и метаболизм глюкозы в скелетных мышцах и жировой ткани, тормозит глюконеогенез в печени. Оказывает выраженное антиагрегантное, противоматеросклеротическое и антиоксидантное действие.

Производные сульфонилмочевины хорошо всасываются из кишечника, 95-99% молекул связывается с альбуминами плазмы. Окисляются изоферментами 2C9 и 3A4 цитохрома P450. Неактивные метаболиты элиминируются с мочой и желчью. Период полуэлиминации короче, чем продолжительность сахароснижающего действия (табл. 62.2).

Производные сульфонилмочевины применяют для лечения сахарного диабета 2-го типа. Их принимают внутрь за 30 мин до еды 1-2 раза в сутки. Препараты хорошо переносятся, наиболее серьезный побочный эффект - гипогликемия. У пожилых больных выраженная гипогликемия может сопровождаться неврологическими расстройствами, напоминающими мозговой инсульт.

Производные сульфонилмочевины блокируют АТФ-зависимые калиевые каналы не только в β -клетках, но и в миокарде и гладких мышцах артерий (связываются с субъединицей SUR-2).

Производные сульфонилмочевины повышают аппетит, так как блокируют АТФ-зависимые калиевые каналы в гипоталамусе, ослабляют действие лептина

Таблица 62.2. Фармакокинетика производных сульфонилмочевины и меглитинидов

Препарат	Биодоступность	Период полуэлиминации, ч	Продолжительность сахароснижающего действия, ч
<i>Производные сульфонилмочевины</i>			
Глибенкламид	90	3-16	12-24
Гликлазид	95	12-20	24
Гликвидон	80-95	8	8-10
Глимепирид	98	5-8	24
<i>Меглитиниды</i>			
Репаглинид	65	1	1

и замедляют наступление чувства насыщения. В первый год терапии масса тела может увеличиваться на 10 кг. Редко вызывают диспепсические нарушения, анемию, лейкопению, тромбоцитопению. При длительном приеме сахароснижающее действие ослабляется из-за уменьшения количества рецепторов в калиевых каналах и истощения ресурсов инсулина в секреторных гранулах β -клеток.

При совместном применении производных сульфонилмочевины с лекарственными средствами, вытесняющими их из связи с альбуминами плазмы (сульфаниламидами, антикоагулянтами непрямого действия, НПВС), или ингибиторами цитохрома P450 (хлорамфениколом, эритромицином, кларитромицином, кетоконазолом) риск гипогликемии значительно возрастает.

Производные сульфонилмочевины противопоказаны при сахарном диабете 1-го типа, аллергии на сульфаниламиды и мочегонные средства, содержащие сульфонамидную группу, тяжелой печеночной, почечной и надпочечниковой недостаточности, беременности, грудном вскармливании, людям моложе 18 лет.

Меглитиниды (прандиальные регуляторы)

Средство этой группы производное бензойной кислоты **репаглинид** связывается с белком АТФ-зависимых калиевых каналов β -клеток только при высокой концентрации глюкозы в плазме. Рецептор меглитинидов отличается от белка SUR-1.

Биодоступность репаглинида при приеме внутрь - 63%, связь с альбуминами плазмы - 98%.

Репаглинид окисляется изоферментами 2C8 и 3A4 цитохрома P450 с образованием неактивных

метаболизм. Выводится с желчью. Репа-глинид принимают внутрь за 15 мин до еды для предупреждения прандиальной гипергликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа. Он реже производных сульфонилмочевины вызывает гипогликемию и повышает массу тела.

Миметики инкретинов

Создание миметиков инкретинов основано на наблюдениях зоологов за жизнью североамериканской ящерицы ядозуба (*Heloderma*). В голодные годы ядозуб может обходиться без пищи до 5 мес. Зато, когда пищи достаточно, взрослый ядозуб поглощает очень много еды, до 1/3 собственной массы. Несмотря на такое обильное питание, концентрация глюкозы в плазме ядозуба значительно не изменяется. Оказалось, что его модифицированная слюнная железа секретирует эксендин-4. Этот полипептид участвует в переваривании, всасывании и депонировании питательных веществ, стимулирует регенерацию кишечника, атрофированного при длительных перерывах в питании. Известно также, что при приеме глюкозы внутрь концентрация инсулина в плазме выше, чем при вливании глюкозы в вену. Сигнал о необходимости секреции инсулина передается от кишечника на поджелудочную железу.

При контакте с глюкозой и триглицеридами пищи в кишечнике синтезируются эндогенные стимуляторы продукции инсулина - инкретины (глюкагоноподобный пептид-1, глюкозозависимый инсулиотропный пептид). Наиболее активный инкретин - глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) - образуется в L-клетках слизистой оболочки подвздошной и толстой кишки.

Он имеет общий с глюкагоном полипептидный предшественник препроглюкагон, но в процессе посттрансляционного протеолиза в L-клетках кишечника и α -клетках поджелудочной железы образуются вещества с противоположным влиянием на обмен глюкозы. Глюкагоноподобный пептид-1 состоит из 30-31 аминокислот. Глюкозозависимый инсулиотропный пептид секретируется K-клетками кишечника.

Метаботропный рецептор ГПП-1 локализован на мембране β -клеток. В присутствии глюкозы он активирует аденилатциклазу. В клетках увеличиваются синтез цАМФ и фосфорилирование протеинкиназ. Тормозится АТФ-зависимый выходящий калиевый ток, мембрана деполяризуется, по потенциалзависимым каналам входят ионы кальция. Они вызывают выделение инсулина из секреторных гранул. Инкретины обеспечивают 70% постпрандиальной секреции инсулина. При сахарном диабете 2-го типа, метаболическом синдроме и ожирении секреция инкретинов подавлена.

Глюкагоноподобный пептид-1 также повышает новообразование и уменьшает апоптоз β -клеток, активирует транскрипцию гена инсулина; независимо от инсулина увеличивает синтез транспортеров глюкозы в инсулинзависимых тканях, тормозит поступление глюкозы из печени в кровь.

Глюкагоноподобный пептид-1 неудобен для медицинского применения, так как подвергается протеолизу дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4) и нейтральной эндопептидазой и повышает секрецию инсулина всего на 1-2 мин. Методом генной инженерии созданы устойчивые к протеолизу рекомбинантные пептидные аналоги ГПП-1. В структуре аналога эксендина-4 **эксенатида** 53% аминокислот идентичны аминокислотам ГПП-1, в структуре **лираглутида** и **ликсисенатида** идентичны 97% аминокислот.

Миметики инкретинов увеличивают секрецию инсулина только в присутствии глюкозы в высокой концентрации, тормозят избыточную секрецию глюкагона, хотя его выделение в ответ на гипогликемию сохраняется. Уменьшают гиперлипидемию и АД, улучшают почечный кровоток и фильтрацию, тормозят реабсорбцию ионов натрия в проксимальных извитых канальцах (нарушают антипорт Na^+/H^+). Оказывают нейропротективное, кардиопротективное, нефропротективное и противовоспалительное действие.

Миметики инкретинов ослабляют эвакуаторную функцию желудка, активируют центр насыщения и угнетают центр голода в гипоталамусе (в чувствительных нейронах верхних отделов пищеварительного тракта и гипоталамусе находятся рецепторы ГПП-1). Эти эффекты сопровождаются чувством насыщения и уменьшением аппетита. При длительном применении миметики инкретинов снижают массу тела на 5-10%.

При подкожной инъекции миметики инкретинов всасываются в кровь с биодоступностью 55-60%. Лираглутид образует в подкожной клетчатке геп-тамеры. Как вещества полипептидной структуры, подвергаются протеолизу в плазме, печени и почках. Вызывают продукцию антител, но они не ослабляют фармакологического действия. Период полуэлиминации эксенатида - 2,4 ч, лираглутида - 13 ч, ликсисенатида - 1,5-4,5 ч.

Дулаглутид получают соединением аналога ГПП-1 с модифицированным Fc-фрагментом IgG человека. Он медленно всасывается из подкожной клет-

чатки и длительно выводится с мочой. Период полуэлиминации составляет 5 дней, сахароснижающий эффект сохраняется 7 дней. Отличается низкой им-муногенностью.

Эксенатид, ликсисенатид и дулаглутид применяют для лечения сахарного диабета 2-го типа. Лираглутид независимо от заболевания сахарным диабетом назначают при ожирении или избыточной массе тела, если неэффективны низкокалорийная диета и физические упражнения. Миметики инкретинов вводят подкожно с помощью шприц-ручки: эксенатид и ликсисенатид за 1 ч до еды утром и вечером, лираглутид 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Разработан препарат эксенатида в микросферах для создания депо в подкожной клетчатке, что позволяет сократить число инъекций до одной в неделю. Дулаглутид вводят в любое время суток 1 раз в неделю.

Наиболее частые побочные эффекты миметиков инкретинов - головная боль, головокружение, тошнота, рвота, диарея или запор, панкреатит. Гипогликемия возникает только при сочетании с другими сахароснижающими средствами. Лираглутид создает опасность опухоли из парафолликулярных С-клеток щитовидной железы, повышает секрецию кальцитонина, может вызывать инсомнию, суицидальные мысли, образование камней в желчном пузыре из-за сгущения желчи.

Миметики инкретинов противопоказаны при сахарном диабете 1-го типа, тяжелой печеночной и почечной недостаточности, беременности, грудном вскармливании, людям моложе 18 лет. Лираглутид не применяют при раке щитовидной железы в анамнезе, депрессии, сердечной недостаточности III-

IV классов.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4

Дипептидилпептидаза-4 имеет строение гликопротеина, представлена мембраносвязанной и растворимой формами. Вызывает протеолиз факторов роста, хемокинов, нейропептидов, вазоактивных пептидов и регуляторов секреции инсулина - ГПП-1 и глюкозозависимого инсулинотропного пептида. Удаляет от этих полипептидов две N-концевые аминокислоты. Аффинитет к рецептору измененного ГПП-1 ослабляется в 100 раз.

Основные представители ингибиторов ДПП-4 - **вилдаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин**. Они уменьшают активность растворимой формы фермента и в 2-3 раза продлевают циркуляцию ГПП-1 и глюкозозависимого инсулино-тропного полипептида в крови, в результате стимулируют секрецию инсулина β -клетками. При сахарном диабете 2-го типа защищают β -клетки от деструкции, тормозят постпрандиальную секрецию глюкагона и ослабляют инсулинорезистентность, напротив, при тенденции к гипогликемии увеличивают секрецию глюкагона и препятствуют снижению уровня глюкозы в плазме.

У здоровых людей не влияют на секрецию инсулина и глюкагона. Оказывают нейропротективное, гиполипидемическое, кардиопротективное и противовоспалительное действие. Уменьшают массу тела, так как подавляют аппетит, нарушают всасывание триглицеридов в кишечнике и усиливают липолиз.

Ингибиторы ДПП-4 всасываются из кишечника с биодоступностью 75- 98%, умеренно (10-38%) связываются с белками плазмы. Вилдаглиптин пре-

вращается в неактивные метаболиты без участия цитохрома P450, ситаглиптин окисляется изоферментами 2C8 и 3A4. Саксаглиптин образует один малоактивный метаболит при участии изофермента 3A4. Неизмененные препараты и их метаболиты выводятся с мочой и желчью. Период

полуэлиминации - 2,5- 12 ч. Активность ДПП-4 остается сниженной в течение 24 ч за счет прочной связи ингибиторов с ее активным центром.

Ингибиторы ДПП-4 назначают при сахарном диабете 2-го типа, в том числе осложненном хронической почечной недостаточностью. Принимают внутрь независимо от приема пищи, комбинируют с другими сахароснижающими средствами. Могут вызывать головокружение, головную боль, астению, тошноту, метеоризм, запор, панкреатит, тремор, инфекции дыхательных путей, периферические отеки. Применение ингибиторов ДПП-4 противопоказано при сахарном диабете 1-го типа, ХСН IV функционального класса, тяжелой печеночной и почечной недостаточности, беременности, грудном вскармливании, людям моложе 18 лет.

САХАРОСНИЖАЮЩИЕ СРЕДСТВА, ПОВЫШАЮЩИЕ УСВОЕНИЕ ГЛЮКОЗЫ КЛЕТКАМИ

Бигуаниды

В начале XIX в. из растения козлятник лекарственный (*Galega officinalis*) выделили алкалоид галегин (изоамиленгуанидин). Он снижает уровень глюкозы в плазме, но оказывает выраженное токсическое действие. На основе структуры галегина синтезировано несколько производных бигуанида, в медицинской практике сохраняет значение **метформин**.

Механизм сахароснижающего действия метформина остается предметом дискуссии. Он не влияет на секрецию инсулина, глюкагона и соматостатина. Уменьшает гипергликемию, но не вызывает гипогликемии. Метформин активирует АМФ-зависимую киназу. В свою очередь, этот фермент нарушает функции киназы mTOR (от англ. mammalian target of rapamycin - мишень рапамицина у млекопитающих). АМФ-зависимая киназа служит сенсором метаболических эффектов физической нагрузки, так как при физической нагрузке интенсивно расходуется АТФ с образованием АМФ - активатора АМФ-зависимой киназы.

Метформин ослабляет инсулинорезистентность. В печени тормозит глю-конеогенез и гликогенолиз, увеличивает продукцию гликогена, в скелетных мышцах повышает синтез транспортера глюкозы, в кишечнике нарушает всасывание глюкозы, в плазме уменьшает содержание триглицеридов, ЛПОНП и ЛПНП. Стимулирует продукцию ГПП-1 и NO. Препятствует гипертрофии и ишемии миокарда, апоптозу сосудистого эндотелия, уменьшает АД, активирует фибринолиз. Незначительно снижает массу тела за счет усиления липолиза в жировой ткани.

Метформин всасывается из кишечника с биодоступностью 50-60%, не связывается с белками плазмы. Выводится с мочой в неизменном виде, период полуэлиминации - 6 ч.

Метформин применяют для лечения сахарного диабета 2-го типа, профилактики этого заболевания у людей с предиабетом, особенно показан больным с ожирением. Уменьшает риск сердечно-сосудистых и онкологических осложнений. Назначают внутрь 1-2 раза в сутки во время или после еды. Метформин включают в комплексную терапию бесплодия у женщин, если оно вызвано инсулинорезистентностью.

Побочные эффекты метформина - анорексия, металлический привкус во рту, тошнота, диарея, метеоризм. При лечении метформином нарушается всасывание витамина B₁₂, фолиевой кислоты и тиамина, возникает опасность макроцитарной анемии и полиневропатии. Может вызывать лактацидоз.

Метформин противопоказан при лактацидозе в анамнезе и состояниях, которые могут сопровождаться лактацидозом, - алкоголизме, почечной недостаточности, заболеваниях печени, хронической гипоксии. Метформин отменяют за 48 ч до и после внутривенного введения йодсодержащих радиоизотопных и рентгеноконтрастных средств. Не применяют при голодании, низкокалорийном питании, тяжелых заболеваниях почек, ХСН III-IV функциональных классов, беременности, грудном вскармливании, для лечения детей младше 10 лет. Прием немедленно прекращают при уровне лактата 3 ммоль/л, инфаркте миокарда и сепсисе.

Производные тиазолидиндиона (сенситайзеры рецепторов инсулина)

Производные тиазолидиндиона **росиглитазон** и **пиоглитазон** активируют рецепторы PPAR γ . Эти рецепторы локализованы в ядре клеток, их особенно много в эндотелии сосудов, макрофагах, сердце,

поджелудочной железе, мышечной, жировой ткани, эпителии толстой кишки. Рецепторы PPAR γ образуют гетеродимер с ретиноидным рецептором RXR. Димер PPAR γ /RXR повышает экспрессию генов, регулирующих синтез инсулина.

Производные тиазолидиндиона оказывают фармакологическое действие только при нормальном содержании инсулина в плазме. Они повышают чувствительность к инсулину периферических тканей, в наибольшей степени мышечной и жировой ткани. Усиливают транспорт глюкозы в волокна скелетных мышц и адипоциты, поглощение жирных кислот и синтез триглицеридов в жировой ткани, ускоряют дифференцировку преадипоцитов в адипоциты, повышают продукцию адипонектина. Увеличивают массу подкожной жировой ткани и уменьшают количество висцерального жира. Тормозят образование ангиотензина II, секрецию натрийуретических пептидов, оказывают эндотелийпротективное действие, повышают выделение NO, блокируют кальциевые каналы в гладких мышцах артерий. В результате этих эффектов снижают АД.

Росиглитазон и пиоглитазон всасываются из кишечника с биодоступностью 99%, значительно связываются с белками плазмы (99%), окисляются изоферментами цитохрома P450: росиглитазон - изоферментом 2C8, пиогли-тазон - изоферментами 2C8 и 3A4. Окисленные метаболиты конъюгируют с глюкуроновой и серной кислотами и выводятся с мочой и желчью. Период полуэлиминации росиглитазона - 130 ч, пиоглитазона - 3-7 ч. Для лечения

сахарного диабета 2-го типа производные тиазолидиндиона принимают внутрь 1 раз в сутки независимо от приема пищи.

Побочное действие производных тиазолидиндиона - повышение активности аминотрансфераз и содержания ЛПНП в плазме, анемия, отеки, прибавка массы тела, инфекции верхних дыхательных путей, нарушения зрения, переломы позвоночника у женщин. Отеки обусловлены повышением реабсорбции ионов натрия в дистальных извитых канальцах почек. Редко производные тиазолидиндиона вызывают ишемию миокарда. Противопоказаны при сахарном диабете 1-го типа, сердечной недостаточности III-IV функциональных классов, нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда, заболеваниях печени, беременности, грудном вскармливании, людям моложе 18 лет. Недопустимо комбинированное применение с препаратами инсулина.

САХАРОСНИЖАЮЩИЕ СРЕДСТВА, ТОРМОЗЯЩИЕ ВСАСЫВАНИЕ ГЛЮКОЗЫ В КИШЕЧНИКЕ

Фермент щеточной каемки энтероцитов тонкой кишки α -D-глюкозидаза расщепляет крахмал, декстрины и дисахариды пищи с образованием глюкозы. Тетрасахарид бактериального происхождения **акарбоза** по конкурентному механизму ингибирует α -D-глюкозидазу и сахаразу-изомальтазу, слабее уменьшает активность амилазы. Акарбоза тормозит продукцию и всасывание глюкозы в кишечнике, ослабляет постпрандиальную гипергликемию, увеличивает продукцию ГПП-1. Не повышает секрецию инсулина и не вызывает гипогликемию. Уменьшает массу тела. Плохо всасывается из кишечника, метаболизируется кишечными бактериями.

Акарбозу принимают внутрь перед едой при сахарном диабете 2-го типа с выраженной постпрандиальной гипергликемией. Комбинируют с препаратами инсулина и синтетическими сахароснижающими средствами. Назначают с профилактической целью при нарушении толерантности к глюкозе. Эффективность терапии возрастает при потреблении продуктов, богатых клетчаткой и содержащих небольшое количество глюкозы и сахарозы.

Побочные эффекты - тошнота, рвота, боль в животе, метеоризм, диарея, нарушение усвоения пищи, повышение активности печеночных ферментов. Диспепсические расстройства можно уменьшить строгим соблюдением диеты с низким содержанием глюкозы и сахарозы. Акарбоза противопоказана при хронических заболеваниях кишечника, состояниях, сопровождающихся метеоризмом, тяжелой почечной недостаточности, беременности, грудном вскармливании, людям моложе 18 лет.

САХАРОСНИЖАЮЩИЕ СРЕДСТВА, ТОРМОЗЯЩИЕ РЕАБСОРБЦИЮ ГЛЮКОЗЫ В ПОЧКАХ

Глифлозины **дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин и ипраглиф-лозин** селективно и обратимо блокируют натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа (англ. sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2) в начальном сегменте

проксимальных извитых канальцев почек и независимо от инсулина тормозят реабсорбцию глюкозы. Мало влияют на выделение глюкозы при нормальном ее содержании в плазме и значительно повышают экскрецию при гипергликемии. За сутки выделяется 60-80 г глюкозы, что соответствует 240-320 ккал. При сахарном диабете порог реабсорбции глюкозы (10-12 ммоль/л) повышен за счет высокой активности натрий-глюкозного котранспортера.

Глифлозины улучшают функции β -клеток, уменьшают продукцию глюкозы в печени и инсулинорезистентность. Умеренно повышают диурез и натрий-урез. Снижают АД и массу тела.

Быстро всасываются в кишечнике с биодоступностью 65-90%, в присутствии жиров пищи всасывание замедляется. Связь с белками плазмы - 86- 99%. В печени конъюгируют с глюкуроновой кислотой. Неактивные конъюгаты выводятся с мочой и желчью. Период полуэлиминации - 11-19 ч.

Дапаглифлозин, канаглифлозин и эмпаглифлозин принимают внутрь 1 раз в сутки при сахарном диабете 2-го типа как для монотерапии, так и в сочетании с препаратами инсулина и другими сахароснижающими средствами. Эффективность терапии зависит от функционального состояния почек.

Побочные эффекты глифлозинов обусловлены ростом осмотического давления мочи и высоким содержанием глюкозы в моче. Возможны полиурия с уменьшением ОЦК, жаждой и артериальной гипотензией, тошнота, запор, панкреатит, гиперлипидемия, переломы костей, аллергические реакции. В плазме повышается концентрация креатинина и мочевины. При совместном применении с другими сахароснижающими средствами глифлозины могут усиливать гипогликемию. У части больных развиваются инфекции мочевыводящих путей и половой системы (у женщин - кандидозный вульвовагинит), так как глюкоза служит хорошей средой для размножения бактерий и грибов. При лечении дапаглифлозином возрастает риск рака мочевого пузыря и молочных желез. Ипраглифлозин в 250 раз сильнее блокирует натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа почек, чем транспортер 1-го типа сердца и кишечника, переносится лучше других средств этой группы.

Блокаторы реабсорбции глюкозы противопоказаны при сахарном диабете 1-го типа, печеночной и почечной недостаточности средней и тяжелой степени тяжести, низком ОЦК, ХСН III-IV функциональных классов, беременности, грудном вскармливании, людям моложе 18 лет и старше 75 лет.

ГЛЮКАГОН

Гормон α -клеток островков поджелудочной железы глюкагон представляет собой одноцепочечный полипептид, состоит из 29 аминокислотных остатков, образуется из препроглюкагона. Из этого же предшественника в L-клетках кишечника синтезируются инкретины. Секрецию глюкагона повышают аминокислоты, тормозят - глюкоза, жирные кислоты, кетоновые тела, инсулин и соматостатин. Глюкагон подвергается протеолизу в плазме, печени и почках с периодом полуэлиминации 3-6 мин.

Рецептор глюкагона при участии G_j-белка активирует аденилатциклазу и повышает синтез цАМФ. Под влиянием цАМФ фосфорилируются 6-фосфофрукто-2-киназа/фруктозо-2,6-дифосфатаза и гликогенфосфорилаза. В фосфорилированной форме активность фосфофруктокиназы уменьшается, фермент функционирует как фосфатаза. Глюкоза не включается в реакции гликолиза. Фосфорилированная гликогенфосфорилаза катализирует гликогенолиз. Глюкагон также повышает транскрипцию гена фермента глюконеогенеза фосфоенолпируваткарбоксикиназы.

Глюкагон вызывает цАМФ-зависимый липолиз в жировой ткани, ускоряет окисление жирных кислот и продукцию кетоновых тел, усиливает сердечные сокращения, расслабляет гладкие мышцы и тормозит перистальтику желудка и кишечника.

Генно-инженерный препарат **глюкагона** вводят внутривенно, внутримышечно или подкожно при гипогликемической коме у больных сахарным диабетом. Улучшение наступает через 10 мин. Гипергликемия кратковременная или не возникает, так как ресурсы гликогена в печени истощены. После того как больной пришел в сознание, ему дают богатую углеводами пищу, если через 10 мин сознание не возвратилось, вливают в вену раствор глюкозы*. Глюкагон неэффективен при низком содержании гликогена в печени у голодающих людей, пациентов с хронической гипогликемией, при недостаточности надпочечников и гипогликемии, вызванной приемом алкоголя.

Побочное действие глюкагона - тошнота, рвота, кратковременные тахикардия и повышение АД, аллергические реакции. Глюкагон противопоказан при гипергликемии и феохромоцитоме, так как повышает выделение адреналина и норадреналина из мозгового слоя надпочечников.

ПРЕПАРАТЫ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДОВ И ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

В коре надпочечников синтезируется два класса стероидов:

- кортикостероиды (21 атом углерода);
- андрогены (19 атомов углерода).

Кортикостероиды разделяют на минералокортикоиды и глюкокортикоиды. В клубочковой зоне коры надпочечников секретируются минералокортикоиды, в пучковой зоне - глюкокортикоиды, в сетчатой зоне - андрогены. Основным минералокортикоидом - альдостерон, глюкокортикоидом - гидрокортизон.

У всех кортикостероидов в кольце А атомы C_4 и C_5 связаны двойной связью, при атоме C_3 находится оксогруппа. В структуре минералокортикоидов присутствует гидроксил у атома C_{21} . Глюкокортикоиды имеют 1^α -гидроксил в кольце С.

Альдостерон секретируется равномерно в течение суток. Глюкокортикоиды выделяются в большем количестве в утренние часы. В плазме концентрация гидрокортизона в 8 ч утра в 4 раза превышает концентрацию в 16 ч.

Минералокортикоиды и глюкокортикоиды активируют рецепторы семейства регуляторов транскрипции. Лигандами таких рецепторов служат низкомолекулярные гидрофобные вещества - стероидные, тиреоидные гормоны, витамин D, ретиноиды. Рецепторы находятся в цитоплазме клеток в неактивной форме, так как блокированы шаперонами - белками теплового шока 70 и 90 и иммунофилином. После связывания стероидов рецепторы освобождаются от блокирующих белков, транспортируются в ядро и образуют гомодимер. В регуляторной области генов взаимодействуют со стероидчувствительными элементами ДНК с помощью двух выступающих цинксодержащих структур (цинковые пальцы). Изменяют экспрессию генов, активируют или тормозят транскрипцию матричной РНК. Эффекты стероидов развиваются медленно, через несколько часов.

Альдостерон и глюкокортикоиды примерно в равной степени активируют рецепторы. Возникает вопрос, как проявляется минералокортикоидная активность в условиях значительно более высокой концентрации глюкокортикоидов в плазме? В органах, регулируемых минералокортикоидами (дистальных извитых канальцах и корковом сегменте собирательных трубочек почек, желудке, толстой кишке, слюнных и потовых железах, гиппокампе), функционирует фермент 11β -гидроксистероиддегидрогеназа. Она окисляет активные спиртовые формы глюкокортикоидов (гидрокортизон) в малоспособные связываться с рецепторами 11 -кетоны (кортизон). Альдостерон циркулирует в плазме в форме гемацетала и устойчив к окислению 11β -гидроксистероиддегидрогеназой.

Альдостерон повышает реабсорбцию ионов натрия и хлора в дистальных извитых канальцах и корковом сегменте собирательных трубочек почек, всасывание этих ионов в желудке, толстой кишке, слюнных и потовых железах. Эффекты альдостерона рассмотрены в главе 46.

Глюкокортикоиды регулируют метаболизм углеводов, белков и липидов в различных тканях, усиливают ответ клеток на действие биологически активных веществ, повышают резистентность организма к стрессу. Эффекты препаратов глюкокортикоидов принято разделять на:

- *физиологические* - действие в минимальных дозах, создающих в плазме такую же концентрацию, как концентрация естественных гормонов;
- *фармакологические* - действие в терапевтических дозах;

► *пермиссивные* - повышение чувствительности рецепторов к другим гормонам и медиаторам.

Глюкокортикоиды оказывают противовоспалительный, иммунодепрессивный эффекты и влияют на метаболические процессы при участии одних и тех же рецепторов, поэтому не удается создать лекарственные средства, селективно подавляющие воспаление и иммунные реакции без воздействия на углеводный, жировой, белковый и минеральный обмен.

Глюкокортикоиды в физиологических концентрациях, противодействуя гипогликемическому влиянию инсулина, поддерживают нормальный уровень глюкозы в плазме, что необходимо для обеспечения субстратом окисления глюкозозависимых тканей - головного мозга и сердца. Препараты глюкокортикоидов в фармакологических дозах вызывают гипергликемию:

► тормозят секрецию инсулина, нарушают фосфорилирование белка IRS-1;

► способствуют перемещению транспортеров глюкозы GLUT в цитоплазму и ослабляют их чувствительность к инсулину;

► повышают транскрипцию ферментов, катализирующих реакции глюко-неогенеза из аминокислот и глицерина;

► увеличивают секрецию глюкагона.

Глюкокортикоиды легко проникают в митохондрии, улучшают функциональное состояние их мембран, активируют транспорт электронов в дыхательной цепи и повышают синтез АТФ. В больших концентрациях нарушают дыхательный контроль и разобщают окислительное фосфорилирование.

Глюкокортикоиды оказывают многообразное влияние на метаболизм липидов. В адипоцитах нижних конечностей они усиливают стимулирующее влияние гормона роста и адреналина на цАМФ-зависимый липолиз триглицеридов и увеличивают в плазме содержание свободных жирных кислот и глицерина (субстрат для глюконеогенеза). Напротив, в инсулинзависимых адипоцитах лица, живота и спины повышают экстракцию жирных кислот из плазмы и синтез триглицеридов.

При систематическом приеме препаратов глюкокортикоидов и синдроме Кушинга жир откладывается на лице, в области шеи и лопаток. Глюкокортикоиды увеличивают дифференцировку преадипоцитов в адипоциты и способствуют развитию висцерального ожирения.

Влияние препаратов глюкокортикоидов на метаболизм белка проявляется как катаболическим, так и анаболическим эффектами. Глюкокортикоиды, изменяя экспрессию стероидчувствительных генов, повышают синтез альбуминов и цитохрома Р450 в печени, сурфактанта в легких, тормозят синтез белков в лимфоидной ткани, скелетных мышцах, костях, слизистой оболочке пищеварительного тракта.

Глюкокортикоиды повышают чувствительность артерий к прессорному влиянию норадреналина, адреналина и ангиотензина II, так как сенсibiliзируют адренорецепторы и АТ₁-рецепторы, тормозят нейрональный захват норадреналина и его метилирование под влиянием КОМТ. При шоке уменьшают проницаемость капилляров и улучшают микроциркуляцию. Препараты глюкокортикоидов с минералокортикоидной активностью увеличивают реабсорбцию ионов натрия и воды, что повышает ОЦК и АД.

В физиологических концентрациях глюкокортикоиды поддерживают нормальную функцию скелетных мышц, при недостаточности гормонов появляется мышечная слабость, нарушается физическая работоспособность. В фармакологических концентрациях препараты глюкокортикоидов могут вызывать атрофию скелетных мышц - стероидную миопатию.

Воздействие глюкокортикоидов на ЦНС обусловлено изменениями АД, уровня глюкозы и электролитов в плазме и баланса нейромедиаторов. При недостаточности надпочечников возникают апатия, сонливость, депрессия. Заместительная терапия нормализует психические функции. При длительной терапии препараты глюкокортикоидов могут вызывать эйфорию, инсомнию, излишнюю двигательную активность, тревогу, депрессию и даже психоз. Такие же нарушения возникают при синдроме Кушинга. Глюкокортикоиды нарушают в головном мозге метаболизм серотонина. Они повышают активность индоламин-2,3-диоксигеназы - фермента, превращающего триптофан в

возбуждающий медиатор формилкинуренин, при этом сокращается фонд триптофана для образования серотонина.

Глюкокортикоиды оказывают слабое влияние на количество эритроцитов и содержание гемоглобина, хотя для недостаточности надпочечников характерны полицитемия, а при синдроме Кушинга может развиваться нормохромная анемия. При гемолитической анемии глюкокортикоиды как иммунодепрессивные средства препятствуют гемолизу.

Глюкокортикоиды значительно изменяют количество лейкоцитов. При недостаточности надпочечников увеличиваются масса лимфоидной ткани и число лимфоцитов в крови, при синдроме Кушинга лимфоидная ткань атрофируется, количество лимфоцитов уменьшается. Препараты глюкокортикоидов уменьшают количество циркулирующих эозинофилов, моноцитов, базофилов, повышают число нейтрофилов.

Препараты глюкокортикоидов препятствуют развитию воспаления, вызванного механической, химической травмой, радиацией, инфекцией. Они не устраняют этиологической причины воспаления, но неспецифически подавляют процессы альтерации, экссудации и пролиферации. Глюкокортикоиды уменьшают активность фосфолипазы A_2 , так как повышают образование ее естественного ингибитора - белка липокортина. При ингибировании

фосфолипазы A_2 тормозятся фосфолиполиз и освобождение арахидоновой кислоты, меньше образуется ее метаболитов - лейкотриенов, простагландинов, ФАТ и тромбоксана A_2 .

Глюкокортикоиды подавляют продукцию хемо-аттрактантов и миграцию лейкоцитов, фагоцитарную активность макрофагов, уменьшают выделение из лизосом протеолитических ферментов. Препараты глюкокортикоидов эффективно препятствуют пролиферации соединительной ткани в очаге воспаления. Они прямо тормозят митозы фибробластов и ослабляют митогенное влияние на фибробласты гистамина, серотонина и кининов.

Препараты глюкокортикоидов оказывают иммунодепрессивное и противоаллергическое действие. Под их влиянием усиливается апоптоз лимфоидных клеток, нарушаются созревание и дифференцировка Т- и В-лимфоцитов, взаимодействие макрофагов, Т- и В-лимфоцитов в иммунном ответе, уменьшается образование цитокинов - интерлейкинов-1-5, -9, -13, ФНО α , гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора и интерферона γ . Глюкокортикоиды тормозят трансформацию В-лимфоцитов в плазматические клетки и продукцию иммуноглобулинов, в том числе иммуноглобулина Е. Ослабляют фагоцитарную функцию нейтрофилов. Уменьшают количество базофилов и тучных клеток, выделение гистамина и других медиаторов аллергии и воспаления.

Минералокортикоид флудрокортизон принимают внутрь. Препараты глюкокортикоидов принимают внутрь, вводят в вену, мышцы, полость суставов, применяют местно. В плазме гидрокортизон транспортируется белками - транскортином (80% молекул) и альбуминами (10%). Транскортин (α_1 -кортикостероидсвязывающий глобулин) образуется в печени, обладает высоким аффинитетом к гидрокортизону, но малой емкостью. Напротив, альбумины характеризуются низким аффинитетом и большой емкостью. Синтетические глюкокортикоиды связываются с белками плазмы меньше, поэтому их фармакологические эффекты наступают быстрее. При биотрансформации глюкокортикоиды превращаются в неактивные метаболиты. В кольце А насыщается двойная связь между атомами C_4 и C_5 , восстанавливается ок-согруппа при атоме C_3 . В печени и почках метаболиты глюкокортикоидов образуют глюкурониды и сульфаты. Конъюгаты выводятся с мочой. Синтетические препараты глюкокортикоидов метаболизируются медленнее, чем гидрокортизон.

Сведения об особенностях фармакокинетики и активности препаратов минералокортикоидов и глюкокортикоидов для резорбтивного действия приведены в табл. 63.1.

Препараты кортикостероидов применяют для заместительной терапии при недостаточности коры надпочечников. Первичная недостаточность возникает при аутоиммунном поражении или туберкулезе надпочечников, реже - при двустороннем кровоизлиянии в надпочечники, ВИЧ-инфекции, после адrenaлэктомии. Вторичная недостаточность развивается при нарушении секреции АКТГ. При острой недостаточности надпочечников внутривенно капельно вливают изотонический раствор натрия хлорида с добавлением 5% раствора глюкозы*, вводят в виде болюса и затем капельно гидрокортизон в дозе, соответствующей максимальной суточной секреции при стрессе. После стабилизации

состояния больного гидрокортизон вводят внутримышечно. В тяжелых случаях к терапии гидрокортизоном добавляют флудрокортизон.

Таблица 63.1. Сравнительная характеристика препаратов минералокортикоидов и глюкокортикоидов для резорбтивного действия

Лекарственное средство	Эффективные дозы, мг	Противовоспалительное действие *	Задержка ионов натрия*	Биодоступность, %	Связь с белками плазмы, %	Период полужизни
<i>Препараты минералокортикоидов</i>						
Флудрокортизон	0,1-0,2	0,2	125	82	42	3,5
<i>Препараты глюкокортикоидов</i>						
Гидрокортизон	20	1	1	85	90	1,5
Кортизон	0,8	0,8	0,8	82	85	2
Преднизолон	5	5	0,8	85	90	2-4
Метилпреднизолон	4	5	0,5	85	40-90	12-36
Триамцинолон	4	5	-	20-30	40	2-5
Дексаметазон	0,75	25	-	85	60-70	3-5
Бетаметазон	0,75	25		80	62	3-6
Будесонид	0,5	30		9-13	85-90	3-4

* Показана сравнительная выраженность эффекта.

Флудрокортизон и гидрокортизон назначают при адреногенитальном синдроме. Этот синдром обусловлен генетическим дефектом ферментов синтеза кортикостероидов, у 90% больных - мутацией гена изофермента 21В цитохрома P450, кодирующего 21-гидроксилазу. Уменьшается синтез альдостерона и гидрокортизона, возрастает продукция андрогенов и АКТГ. Современная пренатальная диагностика позволяет установить дефект 21-гидроксилазы и начать лечение до рождения ребенка.

Препараты глюкокортикоидов также применяют с целью патогенетической терапии как противовоспалительные, иммунодепрессивные, противоаллергические и противошоковые средства. Основные показания к их назначению: ревматизм, ревматоидный артрит, системная красная волчанка,

склеродермия, артриты, рассеянный склероз, острый панкреатит, гепатит, язвенный колит, гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, инфекционный мононуклеоз, профилактика отторжения трансплантата после пересадки органов. Преднизолон, дексаметазон и триамцинолон у детей включают в комплексную терапию острых лейкозов, у взрослых применяют при лимфогранулематозе, хроническом лимфолейкозе, лимфосаркоме. При шоке препараты глюкокортикоидов вливают в вену совместно с кровезаменителями.

Для курсового лечения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких ингаляционно вводят беклометазон, будесонид, флутиказон и циклесонид. Они подавляют пролиферацию В-лимфоцитов, их трансформацию в плазматические клетки, синтез IgE и экспрессию Fc-рецепторов, уменьшают образование простагландинов и лейкотриенов, количество тучных клеток и выделение медиаторов аллергии и воспаления. Тормозят секрецию бронхиальной слизи, улучшают мукоцилиарный транспорт, ослабляют отек и клеточную инфильтрацию слизистой оболочки бронхов, повышают чувствительность β -адренорецепторов. При ингаляционном введении препараты глюкокортикоидов оказывают слабое резорбтивное действие. Примерно 25% их дозы попадает в бронхи, остальное количество оседает в ротовой полости и глотке и проглатывается (см. главу 36).

Для лечения атопического дерматита и псориаза местно применяют препараты глюкокортикоидов, содержащие в молекуле 2 атома фтора, - флуметазон и флуоцинолона ацетонид. Они плохо всасываются в кровь и оказывают в коже противовоспалительное, иммунодепрессивное, противоаллергическое и противозудное действие. Недостаток этих средств - ослабление противомикробного иммунитета кожи с развитием инфекционных осложнений. Препараты глюкокортикоидов комбинируют с противомикробными средствами.

При назначении препаратов глюкокортикоидов в случаях, не требующих экстренной помощи, рекомендовано учитывать суточный ритм секреции эндогенных гормонов. В начале лечения 2/3 дозы назначают в 7-8 ч утра, остальную часть - в 13-14 ч. При делении суточной дозы на три приема препараты принимают в 7, 10 и 13 ч соответственно 1/2 и по 1/4 суточной дозы. После перехода на поддерживающую терапию всю суточную дозу (обычно она составляет 1/4-1/2 полной терапевтической дозы) назначают 1 раз в сутки утром.

Препараты минералокортикоидов и глюкокортикоидов оказывают побочное действие. Флудрокортизон может вызывать отеки, артериальную гипертен-

зию, гипокалиемию, гипокалигистию и гипокалиемический алкалоз. У больных сердечной недостаточностью возможно развитие отека мозга и легких. Дефицит ионов калия отрицательно сказывается на проводимости нервно-мышечных синапсов, сократимости сердца, скелетных мышц, функциях кишечника (развивается атонический запор). В миокарде могут появиться микронекрозы. Другие побочные эффекты флудрокортизона обусловлены его глюкокортикоидной активностью.

Гидрокортизон оказывает минералокортикоидное действие. Синтетические препараты глюкокортикоидов либо не имеют минералокортикоидной активности (дексаметазон, триамцинолон, бетаметазон, будесонид), либо она выражена в слабой степени (преднизолон, метилпреднизолон).

При быстром прекращении приема препаратов глюкокортикоидов может развиваться синдром отмены - острая недостаточность надпочечников. Ее риск возрастает при длительном приеме препаратов в больших дозах. Дефицит гормонов проявляется слабостью, сонливостью, дегидратацией, гипонатриемией, гиперкалиемией, артериальной гипотензией, диспепсическими расстройствами. Препараты глюкокортикоидов создают высокие концентрации в плазме и по принципу отрицательной обратной связи тормозят секрецию АКТГ. Это сопровождается двусторонней атрофией коры надпочечников и уменьшением секреции эндогенных гормонов. Отмену препаратов глюкокортикоидов проводят постепенным снижением суточной дозы. Секреция гормонов надпочечников восстанавливается в сроки от нескольких недель до года.

Как уже упоминалось, препараты глюкокортикоидов, нарушая метаболизм глюкозы и липидов, могут вызывать стероидный диабет, отложение жира на лице, шее и между лопаток.

Препараты глюкокортикоидов как иммунодепрессивные средства повышают чувствительность больных к инфекции, могут вызывать обострение туберкулеза. Их местное применение в кожной клинике провоцирует развитие пиодермии и кандидоза кожи. Ингаляции беклометазона, будесонида

и флутиказона создают опасность кандидоза дыхательных путей. При инфекционных заболеваниях препараты глюкокортикоидов назначают только в случаях крайней необходимости в сочетании с антибактериальными и противогрибковыми средствами.

У 5-7% больных, получавших препараты глюкокортикоидов, возникает язва желудка и двенадцатиперстной кишки. Она может осложняться кровотечением и перфорацией. Глюкокортикоиды повышают секрецию хлористоводородной кислоты и уменьшают выделение нейтральных гликозаминогликанов, тормозят в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта митозы эпителия и естественную регенерацию. Риск ulcerогенного действия возрастает при совместном приеме с НПВС.

Серьезный побочный эффект глюкокортикоидной терапии - обратимая миопатия. Она проявляется слабостью симметричных проксимальных мышц нижних конечностей и туловища. Особенно опасна миопатия дыхательной мускулатуры при ингаляционном введении препаратов. После прекращения терапии функции скелетных мышц могут восстанавливаться не полностью.

Препараты глюкокортикоидов вызывают нервозность, инсомнию, тревогу, обострение психоза, суицидальные мысли и попытки.

Синдром Кушинга развивается при длительном приеме препаратов глюкокортикоидов. Его проявления - стероидный диабет, артериальная гипертензия, мышечная слабость, перераспределение жира, угри, гипертрихоз (избыточное развитие волосяного покрова).

В больших дозах препараты глюкокортикоидов могут вызывать глаукому и катаракту. Особую группу риска составляют дети. После отмены стероидов помутнение хрусталика может сохраняться, иногда катаракта прогрессирует. Необходимо периодическое обследование у офтальмолога.

У многих больных, получавших в течение длительного времени препараты глюкокортикоидов, возникает остеопороз, у 30-50% больных он осложняется переломами. В наибольшей степени страдают кости с выраженным трабекулярным строением - ребра и позвонки. Препараты глюкокортикоидов тормозят функции остеобластов, как индукторы биотрансформации ускоряют окисление витамина D цитохромом P450 печени, нарушают всасывание ионов кальция в кишечнике, повышают экскрецию ионов кальция с мочой. При гипокальциемии возрастает секреция активатора остеокластов - паратиреоидного гормона. Препараты глюкокортикоидов могут вызывать асептический некроз костей, чаще всего головки бедренной кости.

Препараты глюкокортикоидов при назначении на протяжении 6 мес и более замедляют рост детей, чаще мальчиков. Если гормонотерапию отменить спустя 16-18 мес после ее начала, то дети могут догнать сверстников в росте. При лечении дольше полутора лет ребенок значительно отстает в росте. Глюкокортикоиды тормозят синтез в печени и скелетных мышцах тканевого посредника гормона роста - инсулиноподобного фактора роста-1.

При приеме во время беременности препараты глюкокортикоидов могут оказывать тератогенное и эмбриотоксическое действие - вызывают у плода гипотрофию, расщелины нёба и дефекты развития нервной системы.

Препараты глюкокортикоидов противопоказаны при синдроме Кушинга, артериальной гипертензии, сахарном диабете, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, некоторых формах гломерулонефрита, остеопорозе, миастении, инфекционных заболеваниях без адекватной противомикробной терапии. Лечение желательно прекратить на период беременности.

ПРЕПАРАТЫ МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ И ИХ АНТАГОНИСТОВ. АНАБОЛИЧЕСКИЕ СТЕРОИДЫ

препараты мужских половых гормонов (андрогенов)

и их антагонистов

Мужские половые гормоны, или андрогены, имеют стероидное строение, основным гормон - тестостерон. Андрогены синтезируются из холестерина у мужчин в интерстициальных клетках Лейдига семенников и в небольшом количестве в коре надпочечников, у женщин - в коре надпочечников. Синтез тестостерона катализируют несколько ферментов, из них главный - зависящая от цитохрома P450 17 α -гидроксилаза. В предстательной железе и волосяных фолликулах тестостерон восстанавливается 5 α -редуктазой в дигидротестостерон, обладающий большим аффинитетом к рецептору андрогенов, чем тестостерон.

Продукция тестостерона в семенниках плода начинается в I триместре беременности под влиянием гормона плаценты хориогонадотропина. Перед родами секреция увеличивается, после родов - уменьшается. Во время полового созревания под влиянием ЛГ секреция тестостерона начинает расти, у взрослых мужчин становится максимальной, в пожилом возрасте постепенно угасает. Интенсивность секреции тестостерона зависит от суточных ритмов: наибольшая в 8 ч утра, уменьшается к 20 ч.

Тестостерон и дигидротестостерон связываются с рецепторами андрогенов, комплекс гормон-рецептор транспортируется в ядро клеток, димеризуется и активирует стероидчувствительные элементы в регуляторной области генов.

У эмбриона и плода тестостерон необходим для формирования мужских половых органов, в периоде полового созревания стимулирует начало сперматогенеза, выделение секрета предстательной железы, вызывает половое влечение, утолщение хрящей гортани и понижение голоса. Тестостерон ускоряет рост трубчатых костей, увеличивает содержание минеральных солей в костях, массу и силу скелетных мышц, реабсорбцию ионов и воды в почечных канальцах, продукцию эритропоэтина. Дигидротестостерон участвует в формировании предстательной железы, полового члена и мошонки, вызывает рост волос по мужскому типу. Ароматаза печени и жировой ткани превращает тестостерон в эстрадиол.

Препараты **тестостерон** и **тестостерон [смесь эфиров]** в масляном растворе вводят внутримышечно, тестостерон также наносят на кожу в форме геля.

Эфиры (пропионат, фенилпропионат, изокапронат, деканоат) замедляют инактивацию тестостерона в печени и обеспечивают его равномерное действие в течение 4 нед после однократного введения. В плазме 98% молекул тестостерона депонировано в комплексе с глобулином, связывающим половые гормоны. В печени тестостерон превращается в 17-кетостероиды. Их конъюгаты с глюкуроновой и серной кислотами выводятся с мочой. Период полужизни тестостерона - 10-100 мин.

Препараты тестостерона применяют: у мужчин при половом недоразвитии (гипогонадизме) и бесплодии, вызванном нарушением сперматогенеза; у женщин - при раке молочной железы и яичников.

Побочное действие препаратов тестостерона:

- у мальчиков - преждевременное половое созревание, раннее закрытие эпифизов костей;
- у мужчин - болезненная эрекция, повышенный риск развития доброкачественной гиперплазии и рака предстательной железы, гинекомастия (тестостерон превращается в эстрадиол);
- у женщин - нарушение менструаций, рост волос по мужскому типу, огрубение голоса;
- независимо от пола - головная боль, страх, парестезия, акне, диспепсические нарушения, холестатическая желтуха, задержка в организме ионов натрия, кальция, хлора, неорганических фосфатов и воды, кровотечение, увеличение содержания холестерина в плазме.

Тестостерон по принципу отрицательной обратной связи тормозит секрецию ЛГ и нарушает продукцию эндогенного тестостерона. Препараты тестостерона противопоказаны: у мальчиков до начала полового созревания; у мужчин - при гинекомастии, раке предстательной железы или подозрении на него; у женщин - при беременности и грудном вскармливании. Недопустимо применять препараты тестостерона при гиперкальциемии, сердечной, почечной и печеночной недостаточности, совместно с антикоагулянтами.

Антиандрогенное действие оказывают лекарственные средства, уменьшающие секрецию гонадотропных гормонов (даназол, гозерелин, цетрореликс), блокаторы рецепторов андрогенов и ингибиторы 5 α -редуктазы.

Ципротерон представляет собой гестаген. Он блокирует рецепторы андрогенов, тормозит продукцию гонадотропных гормонов в передней доле гипофиза и зависимую от них секрецию тестостерона. Уменьшает в плазме содержание ФСГ, ЛГ и тестостерона. Обратимо подавляет сперматогенез, блокирует рецепторы андрогенов в ЦНС и ослабляет половое влечение. Ципротерон вводят внутримышечно при раке предстательной железы, повышенном половом влечении у мужчин с сексуальными отклонениями. Создает максимальную концентрацию в плазме через 2-3 дня, больше 90% молекул связывается с альбуминами плазмы, преобразуется в неактивные метаболиты, выводится с мочой. Период полуэлиминации - 4-5 дней. Побочные эффекты: подавленное настроение, нарушение функций печени, гинекомастия и остеопороз. Половые функции восстанавливаются через 4 мес после последнего введения препарата. Ципротерон противопоказан при депрессии, тяжелых заболеваниях печени, включая ее опухоли, сахарном диабете, тромбозе и тромбоэмболии, анемии.

Гетероциклический стероид (4-азастероид) **финастерид** ингибирует 5 α -редуктазу 2-го типа - фермент, восстанавливающий тестостерон в более активный дигидротестостерон. Уменьшает содержание дигидротестостерона в плазме и предстательной железе, что сопровождается меньшей активацией рецепторов андрогенов, торможением продукции факторов роста в предстательной железе и обратным развитием гиперплазии и гипертрофии ее акцинов и протоков. Биодоступность - 80%, связь с белками плазмы - 93%, в печени превращается в неактивные метаболиты, выводится с мочой и желчью, период полуэлиминации - 6 ч. Действие сохраняется 24 ч. Финастерид принимают внутрь при доброкачественной гиперплазии предстательной железы для уменьшения ее размеров и облегчения мочеиспускания. Финастерид может вызывать гинекомастию, импотенцию и ослаблять половое влечение.

Близкий финастериду по фармакологическим свойствам и применению **дутастерид** ингибирует 5 α -редуктазу 1-го и 2-го типов. Окисляется изоферментом 3A2 цитохрома P450, период полуэлиминации достигает 3-5 нед.

АНАБОЛИЧЕСКИЕ СТЕРОИДЫ

Анаболические стероиды имеют строение 17-алкиландрогенов. Они усиливают синтез белка в скелетных мышцах, костях и внутренних органах. Повышают аппетит и массу тела, задерживают в организме азот, фосфор и кальций, улучшают кальцификацию костей. Оказывают слабое андрогенное действие. Средство этой группы **нандролон** вводят внутримышечно в масляном растворе. В печени он превращается в неактивные метаболиты. Период полуэлиминации - 4-6 ч, действие продолжается 3 нед.

Нандролон применяют при истощении, остеопорозе, мышечной дистрофии, потере белков, вызванной лучевой болезнью, ожогом, травмой, хирургической операцией, а также для коррекции катаболического действия препаратов глюкокортикоидов и цитостатиков. Успешное лечение возможно при условии полноценного питания. Анаболические стероиды известны как допинг в спорте.

Нандролон может вызывать диспепсические расстройства, акне, избыточное отложение кальция в костях, отеки, нарушает половое влечение. Наиболее опасный побочный эффект - гепатотоксичность (холестаз, внутрипеченочные лакуны, заполненные кровью). У мальчиков вызывает преждевременное закрытие зон роста костей, у мужчин - гинекомастию, подавление сперматогенеза, у женщин - гирсутизм, бесплодие. Противопоказан при раке предстательной железы, простатите, нефротическом синдроме, заболеваниях печени, беременности и грудном вскармливании.

ПРЕПАРАТЫ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ И ИХ АНТАГОНИСТОВ. ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРОТИВОЗАЧАТОЧНЫЕ СРЕДСТВА

ПРЕПАРАТЫ ЭСТРОГЕНОВ И ИХ АНТАГОНИСТОВ

Эстрогены имеют строение C_{18} -стероидов и содержат гидроксил у атома C_3 в бензольном кольце А и β -гидроксил или оксогруппу у атома C_{17} в кольце D. Образуются из предшественников - мужских половых гормонов тестостерона и андростендиона. Кольцо А тестостерона трансформируется в бензольное кольцо эстрадиола, андростендион ароматизируется в эстрон. Реакции катализирует ароматаза - изофермент цитохрома P450, трансмембранный гликопротеин ЭПР. Ароматазу активируют ФСГ и ЛГ. Эстрадиол окисляется в эстриол. Все три эстрогена элиминируются с мочой в неизмененном виде или в виде глюкуронидов и сульфатов.

Рецепторы эстрогенов α и β относятся к классу регуляторов транскрипции. Эстрогены простой диффузией поступают в клетки, связываются с рецепторами и транспортируются в ядро. В ядре комплекс эстроген-рецептор образует гомодимеры (α - α , β - β) или гетеродимер (α - β). Димеры активируют стероидчувствительные элементы в регуляторной области генов. Взаимодействие эстрогенов с рецепторами модулируют коактиваторы и корепрессоры. Наибольшее количество рецепторов находится в матке, влагалище, молочных железах, гипоталамусе и передней доле гипофиза.

Эстрогены изменяют синтез около 100 белков. Они необходимы для развития женских половых органов и формирования женских вторичных половых признаков. Изменяют форму скелета и телосложение, ускоряют рост длинных трубчатых костей в периоде полового созревания и затем способствуют закрытию зон роста.

Производство эстрогенов регулирует гормон гипоталамуса гонадолиберин и гормоны передней доли гипофиза ФСГ и ЛГ. До полового созревания гонадо-тропные гормоны не секретируются, менструальный цикл отсутствует. В периоде полового созревания начинается импульсная секреция гонадолиберина и зависимых от него ФСГ и ЛГ. Эстрогены тормозят выделение гонадотропных гормонов.

В фолликулярной фазе менструального цикла в яичниках развивается фолликул. В его гранулезных клетках образуются эстрогены, преимуще-

ственно эстрадиол. Эстрогены повышают синтез пептидных стимуляторов роста, вызывающих в эндометрии митозы и дифференцировку клеток, перестройку желез и сосудов, в маточных трубах - пролиферацию эпителия. Эстрогены активируют ритмические сокращения матки и маточных труб, уменьшают вязкость слизи в шейке матки за счет поступления в нее воды из расширенных капилляров. Это способствует проникновению сперматозоидов в матку.

После созревания яйцеклетки наступает овуляция - фолликул разрывается, яйцеклетка выходит из яичника, захватывается маточными трубами и переносится в матку. На месте фолликула образуется желтое тело. В лютеиновой фазе менструального цикла желтое тело выделяет прогестерон, но продукция эстрогенов остается высокой. Прогестерон увеличивает секреторную активность желез и количество сосудов в эндометрии, что после оплодотворения яйцеклетки облегчает ее имплантацию. Тормозит пролиферацию эндометрия, ослабляет перистальтику маточных труб и ритмические сокращения матки, увеличивает вязкость слизи в шейке матки. Прогестерон необходим также для формирования децидуальной оболочки и плаценты. Если беременность не наступила, желтое тело подвергается обратному развитию, эндометрий отторгается (менструация), продукция эстрогенов и прогестерона уменьшается.

Эстрогены оказывают многостороннее влияние на обмен веществ. Остеобласты и остеокласты костей имеют рецепторы эстрогенов и прогестерона. Эстрогены повышают синтез коллагена I типа и остеокальцина в остеобластах, вызывают апоптоз остеокластов, стимулируют синтез веществ, тормозящих резорбцию костей, - инсулиноподобного фактора роста-1 и ТФР β . Под влиянием эстрогенов увеличивается масса костной ткани, ускоряется закрытие эпифизарных зон роста костей, останавливается рост у мужчин и женщин.

Эстрогены повышают в плазме содержание триглицеридов и ЛПВП, снижают уровень общего холестерина, ЛПНП и липопротеина (а), усиливают экскрецию холестерина с желчью. Расширяют сосуды, оказывают эндотелийпротективное действие, активируют синтез NO и простагличина, препятствуют пролиферации гладких мышц сосудов и развитию атеросклероза.

Эстрогены улучшают когнитивные функции и уменьшают риск болезни Альцгеймера. Они ослабляют нейротоксичность β -амилоида и тормозят апоптоз нейронов, хотя при наступившей болезни Альцгеймера препараты эстрогенов терапевтического действия не оказывают.

В плазме эстрогены увеличивают содержание транспортных белков - альбуминов, транскортин, тироксинсвязывающего белка, глобулина, связывающего половые гормоны. Повышают содержание факторов свертывания крови VII (проконвертин) и XII (фактор Хагемана), уменьшают уровень противосвертывающих протеинов С и S, антитромбина III, ингибитора плазминогена I типа. Таким образом, эстрогены активируют свертывание крови, но усиливают фибринолиз.

Эстрадиол назначают в форме геля для нанесения на кожу и в ТТС как средство заместительной терапии при климактерических расстройствах и

хирургическом удалении яичников, а также для профилактики постменопаузального остеопороза и нормализации полового развития у больных с синдромом Тернера. В плазме эстрадиол депонирован в комплексе с альбуминами и глобулином, связывающем половые гормоны, хорошо проникает в ткани, окисляется в эстрон и эстриол. Их глюкурониды и сульфаты выводятся с мочой. Небольшое количество эстрадиола и эстрона окисляется изо-ферментами 1A2, 1B1 и 3A4 цитохрома P450 или под влиянием пероксидазы превращается в хиноны и семихиноны. В реакциях перекисного окисления образуются свободные радикалы кислорода, повреждающие ДНК. Хиноны и семихиноны нейтрализуются при участии КОМТ. Период полужизни эстрадиола - несколько минут.

Эстрадиол входит в состав противозачаточных средств. Он эффективен у большинства пациентов, особого внимания требует побочное действие.

Побочные эффекты эстрадиола: мигрень, тревога, депрессия, тромбоз и тромбоземболия, артериальная гипертензия, нарушение обмена углеводов и липидов, тошнота. Эстрадиол при длительном применении в больших дозах может вызывать опухоли молочной железы, матки, влагалища, костей, печени, почек. Канцерогенное действие обусловлено повреждением ДНК продуктами метаболизма - хинонами, семихинонами и свободными радикалами кислорода. Эстрадиол повышает содержание холестерина в желчи, что в 2-3 раза увеличивает риск желчнокаменной болезни. Может вызывать тромбоземболию легочной артерии, мозговой инсульт, инфаркт миокарда, маточное кровотечение, гиперплазию эндометрия.

Эстрадиол противопоказан при тромбозе артерий и глубоких вен, тромбоземболии, гиперплазии эндометрия, влагалищном и маточном кровотечении, гормонозависимых злокачественных опухолях, опухолях и других заболеваниях печени, почечной недостаточности, гипертриглицеридемии, беременности, грудном вскармливании.

Модуляторы эстрогеновых рецепторов взаимодействуют с их коактиваторами и корепрессорами, поэтому оказывают эстрогенное действие в одних тканях и антиэстрогенное - в других. Желательно, чтобы при заместительной терапии в постменопаузе модуляторы активировали рецепторы в костях, головном мозге и печени, но блокировали рецепторы в матке и молочных железах. Модуляторы имеют нестероидное строение, их принимают внутрь.

Производное трифенилэтилена **кломифен** взаимодействует с рецепторами эстрогенов α и β . Его цис-изомер зукломифен оказывает слабое эстрогенное действие, транс-изомер энкломифен блокирует рецепторы эстрогенов. Кло-мифен в малых дозах повышает амплитуду пиков гонадолиберина, ФСГ и ЛГ, способствует овуляции. Его применяют для вызова овуляции при аменорее и поликистозе яичников, уменьшения галактореи, вызванной опухолью гипофиза. Кломифен может вызывать приливы, гиперстимуляцию яичников, кисты яичников, многоплодную беременность. Зрение становится нечетким. Противопоказан при печеночной и почечной недостаточности, гипофункции гипофиза, опухолях половых органов, тромбозе, нарушении зрения, беременности и грудном вскармливании.

ПРЕПАРАТЫ ГЕСТАГЕНОВ И ИХ АНТАГОНИСТОВ

Гормон стероидной структуры прогестерон синтезируется в яичниках. Его секреция начинается в зрелом фолликуле незадолго до овуляции. Основное количество прогестерона секретируется желтым

телом во время лютеиновой фазы менструального цикла. Лютеинизирующий гормон повышает секрецию при участии рецепторов, активирующих через G_s -белок аденилатциклазу и синтез цАМФ.

Примерно через 7 сут после оплодотворения яйцеклетка имплантируется в эндометрий, развивается трофобласт. Со 2-3-го месяца беременности эстрогены и прогестерон образуются в плаценте. Прогестерон при высоком содержании в плазме тормозит секрецию ЛГ.

Прогестерон активирует рецепторы А и В. При отсутствии прогестерона рецепторы блокированы белками теплового шока 70 и 90. После связывания прогестерона эти белки отщепляются, рецепторы фосфорилируются и транспортируют прогестерон в ядро клеток. Комплекс прогестерон-рецептор образует гомо- и гетеродимеры и взаимодействует со стероидчувствительными элементами генов. Рецептор А уменьшает экспрессию генов, активируемых эстрогенами, андрогенами, глюкокортикоидами и минералокортикоидами. Рецептор В участвует в реализации эффектов прогестерона. Транскрипцию матричной РНК модулируют коактиваторы и корепрессоры.

Прогестерон препятствует гиперплазии эндометрия и вызывает его секреторную трансформацию. При беременности создает готовность эндометрия к имплантации оплодотворенной яйцеклетки, предупреждает овуляцию, тормозит сократительную активность матки и маточных труб, способствует разрастанию ацинусов и улучшает кровоснабжение молочных желез. Ацинусы заполняются секретом, но молоко выделяется только после родов, когда продукция эстрогенов и прогестерона уменьшается. Под влиянием прогестерона секрет шейки матки становится скудным и вязким, что препятствует проникновению сперматозоидов в матку.

Прогестерон активирует центр теплопродукции в гипоталамусе: в момент овуляции температура тела повышается на 0,5 °С. Увеличивает базальную и постпрандиальную секрецию инсулина и утилизацию глюкозы; ингибирует липопротеинлипазу, повышает содержание ЛПНП и не влияет на количество ЛПВП в плазме; уменьшает чувствительность нефроцитов к альдостерону и тормозит реабсорбцию ионов натрия.

Микронизированный **прогестерон** в капсулах принимают внутрь. Препараты прогестерона также вводят в мышцы в масляном растворе, применяют в форме вагинальных капсул и геля. В плазме прогестерон связывается с альбуминами и транскортином. В печени при участии изофермента 2C19 цитохрома P450 превращается в прегнадиол и прегнанолон. Эти метаболиты конъюгируют с глюкуроновой кислотой и выводятся с мочой. Период полужизни прогестерона - около 5 мин.

Прогестерон применяют как средство заместительной терапии при бесплодии, нарушении менструального цикла, для профилактики выкидыша и

преждевременных родов, вызванных недостаточностью желтого тела. Комбинируют с эстрадиолом в постменопаузе.

Побочное действие прогестерона: нерегулярные маточные кровотечения, уплотнение и болезненность молочных желез, головная боль, сонливость, диспепсия, отеки, повышение АД, тромбоз, тромбоэмболия, акне. Препараты прогестерона противопоказаны при тромбозе артерий и глубоких вен, тромбоэмболии, опухолях половых органов и молочных желез, холестазе.

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРОТИВОЗАЧАТОЧНЫЕ СРЕДСТВА

Гормональные противозачаточные средства (контрацептивы) стали применять в медицинской практике в 1960-х годах. Впервые появились лекарственные средства, позволяющие удобно и безопасно планировать семью, регулировать интервалы между беременностями, избежать нежелательной беременности. В большинстве случаев гормональные противозачаточные средства обладают высокой эффективностью и хорошо переносятся. Они отличаются по составу, дозам и побочным эффектам. Оказывают дополнительное терапевтическое действие: уменьшают риск рака яичников и матки, внематочной беременности, воспалительных заболеваний матки и ее придатков, предотвращают обильную кровопотерю во время менструации и снижают риск развития железодефицитной анемии.

Противозачаточные средства для приема внутрь содержат эстроген и гестаген или только гестаген. Основным эстрогеном является **этинилэстрадиол** - синтетический аналог эстрадиола с 17α-

этинильной группой. Он участвует в энтерогепатической циркуляции, в плазме связывается с альбуминами. Биодоступность - 45%, период полужизни - 12-14 ч.

Противозачаточное действие комбинированных средств обусловлено торможением импульсной секреции гонадолиберина, ФСГ и ЛГ, что нарушает созревание фолликулов в яичниках и овуляцию. Концентрация ЛГ в плазме в середине менструального цикла не растет, синтез эндогенных эстрогенов и прогестерона уменьшается. Сохраняется резерв фолликулов в яичниках. Гестагены повышают вязкость слизи в шейке матки и затрудняют проникновение сперматозоидов в матку. Ослабляют перистальтику маточных труб и продвижение по ним яйцеклетки. Препятствуют митогенному эффекту эстрогенов: пролиферации, секреторной трансформации и отторжению эндометрия. Имплантация яйцеклетки становится невозможной.

Применяют комбинированные монофазные и многофазные препараты. В монофазных препаратах дозы этинилэстрадиола и гестагенов постоянны на протяжении всего времени приема. В таблетках трехфазных препаратов этинил-эстрадиол и гестаген находятся в трех разных дозах, дозу гестагена повышают в лютеиновой фазе менструального цикла. Четырехфазный препарат содержит в двух таблетках эстрадиола валерат, в других двух таблетках - комбинацию эстрадиола валерата и гестагена диеногеста. При всасывании в кишечнике от эстрадиола валерата быстро отщепляется валериановая кислота.

Прием многофазных противозачаточных средств позволяет создавать физиологические концентрации гормонов на протяжении менструального цикла.

Большинство комбинированных препаратов принимают внутрь 21 день, затем необходимо сделать перерыв на 7 дней. В упаковке 28 таблеток, из них последние 7 - плацебо. Длительные перерывы в приеме ослабляют противозачаточный эффект. После прекращения приема противозачаточных средств репродуктивная функция восстанавливается в разные сроки, иногда через несколько месяцев.

В составе комбинированных противозачаточных средств гестагены ципро-терон, диеногест и хлормадион блокируют рецепторы андрогенов, поэтому уменьшают рост волос при гирсутизме, выпадение волос при алопеции, улучшают состояние кожи при акне и себорее. Противозачаточные средства, содержащие эти гестагены, назначают для предохранения от беременности женщинам с симптомами избытка андрогенов.

Производное спиронолактона дроспиренон проявляет антиандрогенные свойства и ослабляет эффекты альдостерона. Повышает экскрецию ионов натрия, хлора и воды в почках. Препятствует развитию отеков, набуханию молочных желез, росту АД и массы тела. Дроспиренон облегчает предменструальные расстройства. В комбинации с этинилэстрадиолом и эстрадиолом его применяют не только как противозачаточное средство, но и при синдроме поликистозных яичников, доброкачественной опухоли молочной железы.

Этинилэстрадиол повышает свертывание крови, в больших дозах может вызывать тромбоз артерий и вен. В современных противозачаточных средствах содержание этинилэстрадиола не превышает 35 мкг (обычно 20-30 мкг), чтобы уменьшить риск тромбоза. У некурящих женщин этинилэстрадиол усиливает фибринолиз, что ослабляет тромбогенные побочные эффекты и снижает опасность инфаркта миокарда, мозгового инсульта и тромбоэмболии легочной артерии. Препараты, содержащие этинилэстрадиол, не применяют, если женщина курит и имеет факторы риска развития атеросклероза.

Другие побочные эффекты комбинированных противозачаточных средств: кровянистые выделения вне менструаций, уплотнение и болезненность молочных желез, ослабление полового влечения, бесплодие, отеки, тошнота, гепатотоксичность, уменьшение толерантности к глюкозе, умеренный рост содержания триглицеридов в плазме, головная боль, головокружение. Незначительно повышается риск рака молочной железы. Противозачаточные средства, содержащие эстрадиола валерат, не повреждают печень.

Комбинированные противозачаточные средства противопоказаны при тромбозе, тромбоэмболии, гиперлипидемии, ИБС, нарушении мозгового кровообращения, опухолях половых органов и молочных желез, заболеваниях печени, сахарном диабете, психических расстройствах, беременности. Препараты отменяют за 3-4 нед до плановой операции, чтобы избежать тромботических осложнений.

Гестагенные противозачаточные средства для приема внутрь содержат ле-воноргестрел, дезогестрел, норэтистерон в микродозах (30-500 мкг), поэтому получили название «мини-пили». Оказывают менее выраженное противозачаточное действие, чем комбинированные средства с эстрогеном, не влияют на продукцию молока и показаны для послеродовой контрацепции у кормящих женщин.

Гестагенные средства могут нарушать менструальный цикл, вызывать нерегулярные маточные кровотечения, головную боль, акне, после года их использования у 10% женщин развивается бесплодие.

Мифепристон имеет стероидную структуру и по конкурентному механизму блокирует рецепторы прогестерона А и В в матке, блокирует также рецепторы глюкокортикоидов. Мифепристон принимают внутрь для прерывания беременности в I триместре. Он вызывает обратное развитие децидуальной оболочки, способствует отслоению оплодотворенной яйцеклетки, размягчению шейки матки, активирует синтез стимуляторов сокращений матки проста-гландинов и повышает в миометрии чувствительность их рецепторов. Мифе-пристон также назначают для вызова родов при доношенной беременности.

Наиболее опасный побочный эффект мифепристона - маточное кровотечение длительностью 8-17 сут. Противопоказан при внематочной беременности и терапии препаратами глюкокортикоидов.

Для пролонгирования эффекта используют парентеральные пути введения противозачаточных средств. Комбинацию этинилэстрадиола и норэлгестро-мина применяют в форме ТТС. Этоногестрел имплантируют под кожу, противозачаточное действие сохраняется 3 года. Левоноргестрел во внутриматочной системе вводят в полость матки, его противозачаточное действие сохраняется до 5 лет.

Для экстренной посткоитальной контрацепции применяют в высоких дозах левоноргестрел или его комбинацию с этинилэстрадиолом. Защита от беременности эффективна при приеме в первые 72 ч после полового акта, повторный прием необходим через 12 ч.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРИ ОЖИРЕНИИ

При ожирении увеличивается количество жировой ткани. Особенно опасно висцеральное ожирение. Оно может осложняться метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2-го типа, сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями, неалкогольной жировой дистрофией печени, желчнокаменной болезнью, остеоартрозом. Для диагностики рассчитывают индекс массы тела как отношение массы тела в килограммах к росту в метрах, возведенных в квадрат. В норме этот показатель составляет 18,5-24,9 кг/м². При индексе массы тела 25-30 кг/м² диагностируют избыточную массу тела, при индексе массы тела более 30 кг/м² - ожирение.

У людей с ожирением нарушается баланс между образованием и расходом энергии. Триглицериды накапливаются в адипоцитах при высокой калорийности пищи, большом потреблении жиров и гиподинамии. Их липолиз усиливается при голодании и интенсивной физической нагрузке. Синтез три-глицеридов увеличивает инсулин, липолиз активируют глюкагон и адреналин. В патогенезе ожирения участвуют системное воспаление, инсулинорезистентность, нарушение экспрессии генов, кодирующих дифференцировку клеток белой и бурой жировой ткани, синтез гормонов, цитокинов, адипокинов и их рецепторов.

Пищевой центр находится в гипоталамусе. В латеральных ядрах локализован центр голода. В эксперименте его раздражение электрическим током повышает потребление пищи. При разрушении этого центра даже голодные животные отказываются от пищи. В вентромедиальных ядрах расположен центр насыщения. Его раздражение вызывает отказ от еды, разрушение ведет к повышенному потреблению пищи, увеличению массы тела и ожирению. Кора больших полушарий регулирует получение удовольствия от употребления вкусной и высококалорийной пищи.

Серотонин вызывает чувство насыщения, при ожирении его образование из триптофана уменьшается. Инсулин усиливает синтез белков с включением в них триптофана, что ограничивает фонд для синтеза серотонина. Кроме того, аминокислоты пищи нарушают поток триптофана в головной мозг из-за конкуренции за транспортные системы ГЭБ.

В гипоталамусе локализованы пептидергические нейроны. Орексирующие (греч. *orexis* - желание есть, аппетит) медиаторы этих нейронов повышают аппетит, анорексирующие (греч. *an* - отрицание + *orexis*) - уменьшают. Орексирующий медиатор нейропептид Y при участии ядерных рецепторов PPAR γ способствует развитию ожирения и инсулинорезистентности. Орексирующее действие оказывают также опиоидные пептиды. Энкефалины создают

установку на потребление пищи, β -эндорфин отвечает за чувство удовлетворения от вкусной пищи.

Жировая ткань выполняет гормональную функцию. В адипоцитах белой жировой ткани образуются пептидные гормоны адипокины, регулирующие метаболические процессы. Адипонектин активирует β -окисление жирных кислот, препятствует развитию атеросклероза, тормозит образование глюкозы в печени. При ожирении продукция адипонектина уменьшается.

Лептин жировой ткани передает в гипоталамус информацию о массе тела и состоянии обмена липидов. Он активирует метаболитические рецепторы в гипоталамусе и тормозит секрецию нейропептида Y. Увеличивает выделение нор-адреналина из адренергических окончаний и активность β_3 -адренорецепторов в жировой ткани. При адренергической стимуляции в митохондриях адипоцитов разобщаются окисление и фосфорилирование, энергия рассеивается в виде тепла. Адипонектин и лептин повышают чувствительность тканей к инсулину.

Антагонист лептина пептидный гормон грелин синтезируется в эндокринных клетках желудочно-кишечного тракта, активирует метаболитические рецепторы, ассоциированные с G-белком. Стимулирует секрецию нейропептида Y в гипоталамусе и повышает аппетит. После еды уровень грелина в плазме уменьшается, что вызывает чувство насыщения. При ожирении эта система регуляции нарушается: прием пищи не сопровождается торможением продукции грелина, поэтому не возникает чувства насыщения и сохраняется потребность в еде. Грелин тормозит липолиз в жировой ткани, увеличивает синтез жира и инсулинорезистентность. Подобно соматолиберину повышает секрецию гормона роста.

Основной принцип лечения ожирения - уменьшение калорийности питания и повышение физической активности. При недостаточной эффективности этих методов назначают лекарственные средства. В большинстве случаев лекарства позволяют добиться лишь кратковременного похудения. Если пациент не изменил образа жизни и не соблюдал диетических рекомендаций, масса тела снова нарастает. Лечение считают эффективным, если удается уменьшить массу тела на 10% исходной.

Орлистат ингибирует липазу кишечного сока и сока поджелудочной железы. В тонкой кишке он устанавливает ковалентную связь с серином в активном центре фермента. При ингибировании липазы на 30% тормозится липо-лиз триглицеридов пищи до жирных кислот и глицерина. Триглицериды не всасываются и удаляются из кишечника, что уменьшает калорийность пищи. Орлистат тормозит всасывание холестерина и препятствует развитию атеросклероза. Уменьшает гипергликемию и инсулинорезистентность.

Орлистат не всасывается в кровь, менее 2% дозы превращается в энтероцитах в неактивные метаболиты. Полностью элиминируется в течение 3-5 дней. При ожирении орлистат принимают внутрь 3 раза в сутки до или во время еды. Он может нарушать всасывание жирорастворимых витаминов, вызывать тошноту, рвоту, абдоминальную боль, диарею, императивные позывы на дефекацию, недержание кала, тревогу. Побочные эффекты менее выражены при ограниченном потреблении жирной пищи. Это побуждает пациентов строго

соблюдать диету. При низком содержании жирных кислот в кишечнике тормозится секреция холецистокинина, что нарушает сокращение желчного пузыря, вызывает застой желчи и образование камней.

Орлистат противопоказан при синдроме мальабсорбции, холестазах, обострении панкреатита, беременности, грудном вскармливании, людям моложе 18 лет. Недопустимо назначение совместно с антикоагулянтами непрямого действия и циклоспорином.

Анорексирующее средство **сIBUTРАМИН** уменьшает аппетит. Его активные метаболиты тормозят нейрональный захват серотонина, норадреналина и в меньшей степени дофамина в центре насыщения гипоталамуса. При активации 5-HT-рецепторов и адренорецепторов возникает чувство насыщения. Сибутрамин уменьшает в плазме количество триглицеридов и ЛПНП, повышает содержание ЛПВП.

Около 77% дозы сибутрамина всасывается из кишечника, но биодоступность значительно ниже из-за пресистемной элиминации. Связь сибутрамина с белками плазмы - 97%. В печени под влиянием изофермента 3A4 цитохрома P450 сибутрамин превращается в два активных деметилированных метаболита. Метаболиты конъюгируют с глюкуроновой кислотой и выводятся с мочой. Период полуэлиминации сибутрамина - около 1 ч, метаболитов - 14-16 ч.

Сибутрамин принимают внутрь при ожирении, комбинируют с метформином и кристаллической микроцеллюлозой. Микроцеллюлоза вызывает чувство насыщения за счет растяжения желудка, как энтеросорбент выводит из организма токсины, аллергены, бактерии. Длительность лечения не должна превышать двух лет. Сибутрамин может повышать АД, вызывать возбуждение, инсомнию, головную боль, тахикардию, аритмию, запор. Противопоказан при психических и сердечно-сосудистых заболеваниях, тиреотоксикозе, феохромоцитоме, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, печеночной и почечной недостаточности, хроническом алкоголизме, беременности, грудном вскармливании, людям моложе 18 лет. Сибутрамин не принимают совместно с антидепрессантами, антипсихотическими и снотворными средствами.

При ожирении применяют антидепрессант флуоксетин и агонист рецепторов ГПП-1 лираглутид.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА. ХОНДРОПРОТЕКТОРЫ

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА

Кости состоят из коллагена I типа, остеокальцина, других белков и кристаллов гидроксиапатита $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$. Кортикальная костная ткань составляет 80% скелета человека, губчатая (трабекулярная) - 20%. Метаболическая активность губчатой кости в 4-5 раз больше, чем кортикальной. Ежегодно обновляется 10% кортикальной костной ткани и 20-30% губчатой.

Быстрее всего масса костной ткани нарастает у подростков. У девушек рост костей заканчивается к 17, у юношей - к 20 годам. После этого возраста и до 40 лет масса костной ткани остается постоянной, затем постепенно уменьшается. В образовании костной ткани участвуют остеобласты, в резорбции - остеокласты.

При остеопорозе уменьшается плотность и нарушается микроархитектоника костной ткани. Кости становятся хрупкими, даже при незначительной травме возможны переломы тел позвонков, ребер, дистального метаэпифиза лучевой кости, проксимальных отделов плечевой и бедренной кости. Для патогенетической терапии остеопороза применяют лекарственные средства, замедляющие резорбцию костей и стимулирующие образование костной ткани.

- Лекарственные средства, уменьшающие резорбцию костной ткани, - бисфосфонаты, деносумаб, кальцитонин.
- Лекарственные средства, повышающие образование костной ткани, - терипаратид, препараты витамина D.
- Лекарственные средства, замедляющие резорбцию и стимулирующие образование костной ткани, - стронция ранелат, эстрадиол.

Бисфосфонаты

Бисфосфонаты подавляют резорбтивную активность и ускоряют апоптоз остеокластов. В их молекулах центральный атом углерода соединен с двумя фосфоновыми группами (P-C-P). По химическому строению выделяют две группы бисфосфонатов:

- безазотистые - клодроновая кислота, этидроновая кислота;
- азотсодержащие (аминобисфосфонаты) - алендроновая кислота, золедроновая кислота, ибандроновая кислота, памидроновая кислота, ризедроновая кислота.

Резорбтивную функцию остеокластов регулируют гуанозинтрифосфатазы, связанные с нестероидными изопреноидными липидами - промежуточными метаболитами в синтезе холестерина и других стероидов из мевалоновой кислоты. В цитоплазме остеокластов пренилированные гуанозинтрифосфатазы формируют зону уплотнения, гофрированную мембрану и секреторный домен. Зона уплотнения ограничивает участок кости около остеокласта для последующей резорбции. Через гофрированную мембрану секретируются протоны и протеазы, деминерализующие и растворяющие костную ткань. Продукты деградации кости удаляются в кровоток секреторным доменом.

Бисфосфонаты по химической структуре близки изопреноидным липидам и по конкурентному принципу ингибируют ферменты их синтеза. Нарушают в остеокластах пренилирование гуанозинтрифосфатаз и перестройку цитоплазмы. Неактивированные остеокласты подвергаются апоптозу. Бисфос-фонаты уменьшают содержание ионов кальция и фосфата в крови, тормозят синтез холестерина, поступление ЛПНП в сосудистую стенку и отложение кальция в атеросклеротической бляшке.

При приеме внутрь биодоступность бисфосфонатов составляет всего 0,6- 2%, так как их крупные молекулы плохо растворяются в липидах мембраны энтероцитов. Пища и любые напитки (кроме чистой воды) уменьшают биодоступность еще на 60-90%. С помощью структуры Р-С-Р бисфосфонаты прочно связываются с гидроксиапатитом костной ткани (наибольшее сродство к гидроксиапатиту у золедроновой кислоты). При назначении в одной и той же дозе концентрация бисфосфонатов в костной ткани варьирует у разных людей. Это обусловлено неодинаковым темпом обновления костей.

Бисфосфонаты медленно выделяются из костей в кровоток и выводятся в неизмененном виде с мочой от нескольких месяцев до 12 лет. После отмены препаратов обновление костей длительно остается замедленным.

Бисфосфонаты в виде натриевых солей применяют при костной болезни Педжета, постменопаузальной остеопорозе у женщин, остеопорозе у мужчин, остеопорозе, вызванном применением глюкокортикоидов, миеломной болезни, гиперкальциемии, метастазах злокачественных опухолей в костях и несовершенном остеогенезе у детей. **Алендроновую и ризедроновую кислоты** принимают внутрь, **ибандроновую, клодоновую и этидроновую кислоты** принимают внутрь и вливают в вену в виде болюса, **памидроновую кислоту** вводят только внутривенно. Длительность лечения при приеме бисфосфонатов внутрь - 3 года, при внутривенном введении - 5 лет.

Под влиянием бисфосфонатов увеличиваются масса губчатой ткани костей, число и толщина трабекул, улучшаются механические свойства кости, снижается риск переломов. Азотсодержащие бисфосфонаты оказывают более выраженное антирезорбтивное влияние. Бисфосфонаты комбинируют с препаратами витамина D.

При приеме бисфосфонатов внутрь создается опасность эрозивного эзо-фагита. Для его профилактики бисфосфонаты запивают 200 мл воды, принимают стоя, не ложатся 30 мин. Бисфосфонаты могут вызывать гриппоподобный синдром, головную боль, головокружение, инсомнию, гипокальциемию, боль в костях, суставах и мышцах, атипичные переломы бедренной кости,

диспепсические нарушения. В больших дозах повышают АД и нарушают функции почек. Этидроновая кислота при длительной терапии может вызывать остеомалацию.

Бисфосфонаты противопоказаны при заболеваниях пищевода, гипокаль-циемии, остеомалации, почечной недостаточности, беременности, грудном вскармливании, людям моложе 18 лет (возможно замедление роста).

Стронция ранелат

Стронция ранелат усиливает образование костной ткани и тормозит резорбцию костей. Его молекула состоит из двух атомов стронция и органической ранеловой кислоты.

В образовании костной ткани важную роль играет сигнальный путь Wnt. Гликопротеин Wnt связывается в остеобластах с рецептором фрайзлед при участии корецептора - белка 5/6, родственного рецептору ЛПНП. При активации рецептора фрайзлед повышается экспрессия генов, ответственных за формирование и активацию остеобластов. Белок остеоцитов склеростин блокирует корецепторный белок 5/6 и препятствует активации рецептора фрайз-лед гликопротеином Wnt.

Стронция ранелат связывает склеростин в неактивный комплекс, что облегчает взаимодействие гликопротеина Wnt с рецептором фрайзлед. Количество и активность остеобластов увеличиваются. Стронция ранелат также повышает продукцию стимулятора остеогенеза простагландина E₂.

Антирезорбтивное действие стронция ранелата обусловлено влиянием на сигнальный путь RANKL/RANK. Фактор дифференцировки остеокластов цитокин RANKL из семейства факторов некроза опухоли активирует рецептор RANK - рецептор, активирующий ядерный фактор κB. Это стимулирует дифференцировку гемопоэтических стволовых клеток в остеокласты и повышает резорбтивную функцию зрелых остеокластов. Функцию системы RANKL/ RANK тормозит белок стромальных клеток костного мозга и остеобластов остеопротегерин. Он выполняет функцию рецептора-ловушки: связывает RANKL и не позволяет этому лиганду активировать рецептор RANK. Стронция ранелат повышает продукцию остеопротегерина, чем препятствует активации рецептора RANK. Образование и резорбтивное действие остеокластов тормозятся, их апоптоз ускоряется.

Биодоступность стронция ранелата при приеме внутрь выше, чем биодоступность бисфосфонатов, и достигает 19-27%. В костях стронция ранелат связывается с гидроксиапатитом. Выводится в неизмененном виде с мочой. Период полуэлиминации составляет 60 ч.

Суспензию стронция ранелата принимают внутрь для лечения постменопаузального остеопороза и остеопороза у мужчин при высоком риске переломов. Побочное действие стронция ранелата - головная боль, головокружение, инсомния, парестезия, тромбоз артерий и вен, тромбоэмболия, инфаркт миокарда, боль в костях, суставах и мышцах, диспепсические нарушения, гепатит, кожные реакции. Из-за этих опасных побочных эффектов стронция ранелат назначают только в случаях неэффективности других лекарственных средств.

Стронция ранелат противопоказан при тромбозе глубоких вен, нарушении мозгового кровообращения, артериальной гипертензии, ИБС, облитерирующих заболеваниях нижних конечностей, почечной недостаточности, длительном постельном режиме, беременности, грудном вскармливании, людям моложе 18 лет и старше 80 лет.

Деносумаб

Деносумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG₂). Связывает лиганд RANKL и препятствует активации рецептора RANK. Тормозит образование и функции остеокластов, ускоряет их апоптоз. Деносумаб уменьшает резорбцию костей, увеличивает массу и прочность кортикального и губчатого слоев.

Деносумаб вводят подкожно 1 раз в 6 мес. Его биодоступность - 61%. Продукты протеолиза - небольшие полипептидные цепи и аминокислоты - выводятся с мочой. Начальный период полуэлиминации составляет 26 дней, деносумаб полностью удаляется из организма за 1,5-4,5 мес.

Деносумаб применяют для лечения постменопаузального остеопороза и остеопороза, вызванного терапией ингибиторами ароматазы рака молочной железы у женщин и антигормональными средствами рака предстательной железы. Длительность терапии - до 10 лет.

У 1% пациентов определяются антитела против деносумаба, но они не ослабляют его действия. Деносумаб может вызывать гипокальциемию, боль в костях, кожные аллергические реакции. Противопоказан при гипокальциемии, беременности, грудном вскармливании.

Гормональные средства и препараты витамина D

В регуляции обмена органических веществ и ионов кальция в костной ткани участвуют гормон роста, кальцитонин, паратиреоидный гормон, глюкокортикоиды, половые гормоны, активная форма витамина D кальцитриол, фактор роста фибробластов-23.

Остеопороз у женщин старше 50-55 лет обусловлен недостаточной продукцией эстрогенов. Для профилактики и лечения остеопороза в постменопаузе применяют эстрадиол или его комбинированные препараты с гестагенами. Эстрадиол, активируя рецепторы эстрогенов, увеличивает в остеобластах синтез коллагена I типа и остеокальцина, тормозит резорбтивную функцию остеокластов. Под влиянием эстрадиола повышается образование факторов, тормозящих резорбцию костей, - инсулиноподобного фактора роста-1 и ТФРβ, уменьшается продукция активаторов

остеокластов - интерлейкинов-1, -6 и ФНО α . Аналогично стронция ранелату эстрадиол повышает образование остеопротегерина и препятствует активации рецептора RANK.

Рекомбинантный препарат гормона парафолликулярных С-клеток щитовидной железы кальцитонин взаимодействует с рецепторами остеокластов, подавляет их резорбтивную функцию и ускоряет апоптоз, нарушает трансформацию стволовых клеток костного мозга в остеокласты. Кальцитонин повышает экскрецию ионов кальция и фосфатов с мочой, поэтому рационально

его совместное применение с препаратами кальция. Кальцитонин вводят подкожно и внутримышечно при костной болезни Педжета, постменопаузальном, сенильном остеопорозе, остеопорозе, вызванном длительной глюкокортикоидной терапией, гиперпаратиреозе, гипervитаминозе D. Важно, что кальцитонин ослабляет боль в костях. Длительное введение кальцитонина недопустимо, так как он повышает риск развития злокачественных новообразований.

Рекомбинантный препарат паратиреоидного гормона терипаратид при прерывистом подкожном введении в малых дозах способствует поступлению остеобластов в зоны резорбции костей, препятствует апоптозу остеобластов и остеоцитов, увеличивает дифференцировку стволовых клеток костного мозга в остеобласты. Терипаратид применяют при остеопорозе в постменопаузе у женщин и остеопорозе на фоне гипогонадизма у мужчин. Терипаратид может вызывать головокружение, судороги в ногах, кратковременную гиперкальциемию. Лечение терипаратидом допустимо однократно на протяжении жизни. Противопоказан при гиперкальциемии, первичном гиперпаратиреозе, костной болезни Педжета, опухолях костей и их лучевой терапии, незакрытых зонах роста костей, беременности, грудном вскармливании.

Активный метаболит витамина D кальцитриол увеличивает всасывание кальция и фосфатов в тонкой кишке и их реабсорбцию в почках. В физиологических концентрациях кальцитриол активирует пролиферацию и дифференцировку хондроцитов и остеобластов, повышает синтез коллагена и остеокальцина, связывающих кальций, тормозит секрецию паратиреоидного гормона. При остеопорозе применяют препарат витамина D₂ эргокальциферол, препараты витамина D₃ кальцитриол и альфакальцидол.

Ионы фтора активируют митозы остеобластов и повышают плотность губчатого вещества костей. В эмали зубов связываются с гидроксиапатитом с образованием прочного фторапатита. **Натрия фторид** в таблетках рассасывают в полости рта для профилактики кариеса. Применение при остеопорозе недопустимо из-за малой широты терапевтического действия и токсичности.

Кальций - основной компонент гидроксиапатита костей. У пожилых людей кальций замедляет обновление и увеличивает плотность костной ткани, снижает риск переломов, усиливает антирезорбтивное действие эстрогенов. При недостаточном поступлении кальция в организм повышается секреция паратиреоидного гормона. При остеопорозе рекомендован прием внутрь кальция глицерофосфата, кальция глюконата, кальция карбоната во время еды в суточной дозе 1 г в пересчете на свободный кальций. Соли кальция комбинируют с препаратами витамина D.

Мочегонные средства группы тиазидов (гидрохлоротиазид) и тиазидо-добных диуретиков (индапамид) уменьшают потерю костной ткани при избыточном выделении ионов кальция с мочой.

ХОНДРОПРОТЕКТОРЫ

Хондропротекторы являются средствами заместительной терапии, замедляют разрушение и способствуют регенерации хрящевой ткани суставов и межпозвонковых дисков. Восстанавливают гладкую поверхность хряща, при

движениях облегчают скольжение суставных поверхностей друг относительно друга, нормализуют продукцию синовиальной жидкости, питающей хрящ. Уменьшают утреннюю скованность, суставную боль в покое и при движении. Применение хондропротекторов не позволяет полностью восстановить хрящевую ткань и тем более вырастить новую. Эффективность препаратов выше при назначении на ранних стадиях заболеваний. Длительность терапии - 4-6 мес, лучше проводить 2-3 курса в течение года.

Хондроитина сульфат является аналогом естественного компонента межклеточного вещества гиалинового и волокнистого хряща. Обладает высокой тропностью к хрящевой ткани. Активирует в

в синовиоцитах синтез высокомолекулярной гиалуроновой кислоты, увеличивает в хондроцитах продукцию протеогликанов хрящевого матрикса, защищает хондроциты от апоптоза. Уменьшает активность ферментов, разрушающих хрящ, - коллагеназы, стромелизина, фосфолипазы А₂. Подавляет продукцию простагландинов, лейкотриенов и других медиаторов воспаления. Препятствует потере кальция и резорбции субхондральной кости. По структуре близок гепарину, поэтому тормозит образование тромбов в сосудах хряща и прилегающей кости.

Биодоступность хондроитина сульфата при приеме внутрь и нанесении на кожу - 13-15%. Создает максимальную концентрацию в синовиальной жидкости через 4-5 ч. Поступление в хрящевую ткань улучшают добавлением в мазь, крем и гель диметилсульфоксида. Удаляется с мочой в неизмененном виде в течение суток.

Хондроитина сульфат применяют при остеоартрозе и межпозвоночном остеохондрозе. Его принимают внутрь, вводят внутримышечно, наносят на неповрежденную кожу в области пораженного сустава. Рационально введение с помощью магнитофореза и ультрафонофореза. Действие долго сохраняется после окончания лечения. Побочные эффекты возникают редко, возможны эпигастральная боль, обострение хронического холецистита, отек голеней, аллергические реакции, кровоточивость в месте внутримышечной инъекции. Внутримышечное введение противопоказано при склонности к кровоточивости и тромбофлебите.

Глюкозамин - моносахарид, предшественник хондроитинсульфата, кера-тансульфата, гиалуронана. Повышает в хондроцитах синтез протеогликанов и коллагена, тормозит в макрофагах суставной ткани продукцию ФНОα и супероксидных радикалов, задерживает воду в хряще и улучшает его эластичность, способствует фиксации кальция в костях. Принимают внутрь (биодоступность - 25%) и вводят внутримышечно при остеоартрозе суставов и остеохондрозе позвоночника.

Гиалуроновая кислота замещает недостаток этого гликозаминогликана в матриксе гиалинового и волокнистого хряща, придает эластичность хрящевой ткани, активизирует хондроциты. Вводят в коленный и тазобедренный суставы при остеоартрозе.

Пиаскледин 300* содержит вещества, выделенные из авокадо и сои. Оказывает противовоспалительное и анальгетическое действие, улучшает регенерацию хрящевой ткани. Стимулирует синтез коллагена, ингибитора активатора

плазминогена, ТФРβ, уменьшает активность коллагеназы и металлопротеи-наз, тормозит продукцию провоспалительных цитокинов. Принимают внутрь при остеоартрозе коленных и тазобедренных суставов и периодонтите.

Алфлутоп* представляет собой экстракт из четырех видов мелких морских рыб, содержит сульфатированные гликозаминогликаны (хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат и кератансульфат), низкомолекулярные полипептиды, аминокислоты и микроэлементы. Активирует синтез протеогликанов и коллагена II типа, ингибирует гиалуронидазу, уменьшает продукцию медиаторов воспаления. Вводят внутримышечно и в суставы при остеоартрозе тазобедренных и коленных суставов, остеохондрозе, периартрите.

Хондропротекторы противопоказаны при беременности, грудном вскармливании, людям моложе 18 лет.

ВИТАМИННЫЕ И ВИТАМИНОПОДОБНЫЕ СРЕДСТВА

ПРЕПАРАТЫ ЖИРОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ

Препараты витамина А

Витамин А был открыт английским биохимиком Фредериком Гоулендом Хоп-кинсом (1861-1947). В 1929 г. он стал лауреатом Нобелевской премии за открытие витаминов А, D и глутатиона. До этого, в 1913 г., было установлено, что у животных, получавших топленое свиное сало в качестве

единственного источника жира, нарушаются зрение и состояние кожи. Животных вылечивали добавлением к этой искусственной диете сливочного масла, яичного желтка и рыбьего жира.

Термином «ретиноиды» обозначают ретинол : его эфиры со свойствами витамина А и синтетические аналоги без витаминной активности. Биологической активностью обладает ненасыщенное β-иононовое кольцо рети-ноидов.

В пище содержатся ретинол, его эфиры и их предшественники - кароти-ноиды. Основные источники витамина А - печень, сливочное масло, сыр, цельное молоко, яичный желток и рыбий жир (трески, палтуса, морского окуня). Суточная потребность в витамине А составляет 3300 МЕ, при авитаминозе она возрастает до 10 000 МЕ. Каротиноидов много в моркови, петрушке, щавеле, персиках, абрикосах, облепихе, чернике, черной смородине. β-Каротин, α-каротин и криптоксантин превращаются в витамин А, лютеин и ликопин, не являются предшественниками витамина А, но полезны как антиоксиданты. Из одной молекулы β-каротина при участии каротиныазы образуется две молекулы ретинола.

В пищевых продуктах 90% витамина А находится в форме эфиров, преимущественно пальмитата. Перед всасыванием эфиры гидролизуются липазой поджелудочной железы и кишечника.

Ретинол способен к цис-, транс-изомерии. Рыбий жир содержит оба изомера, синтетический ретинол представляет собой более активный полностью транс-изомер. В организме изомеры легко превращаются друг в друга. Рети-новая кислота образуется при окислении спиртовой группы ретинола и присутствует в виде полностью транс-ретиновой кислоты и ее изомера 13-цис-ретиновой кислоты.

Ретиноидные рецепторы RAR и RXR активируются ретиновой кислотой и регулируют транскрипцию генов. Активированный RXR-рецептор димеризу-ется и связывается с регуляторным элементом генов.

Витамин А участвует во многих физиологических процессах - регулирует функции сетчатки, эпителия, образование костной ткани, размножение и эмбриональное развитие, участвует в сульфатировании гликозаминогликанов, усиливает противоинфекционный и противоопухолевый иммунитет, является активным антиоксидантом. Ретиналь необходим для фоторецепции, ретиное-вая кислота регулирует пролиферацию и дифференцировку эпителия.

Изомер 11-цис-ретиаль входит в состав хромофоров палочек и колбочек сетчатки. В палочках находится родопсин - соединение 11-цис-ретиоля с белком опсином. Родопсин формирует 7 трансмембранных петель в мембране дисков наружных сегментов палочек. Такое строение характерно для рецепторов, ассоциированных с G-белками.

После поглощения фотона 11-цис-ретиаль изомеризуется в полностью транс-ретиаль и отщепляется от опсина. Свободный опсин быстро взаимодействует с белком наружного сегмента палочек - трансдуцином (белок G₁). Комплекс опсина и трансдуцина активирует фосфодиэстеразу, катализирующую гидролиз цГМФ. При уменьшении количества этого нуклеотида нарушаются проводимость цГМФ-зависимых натриевых каналов и вход ионов натрия, возникает гиперполяризация мембраны палочек. Из палочек меньше выделяется ГАМК, что ослабляет торможение биполярных нервных клеток и вызывает потенциал действия в зрительном нерве.

Дальнейшие превращения направлены на изомеризацию транс-ретиоля в исходный 11-цис-ретиаль. Полностью транс-ретиаль либо прямо преобразуется в 11-цис-ретиаль, либо восстанавливается в полностью транс-ретинол. Последний через стадию 11-цис-ретиоля окисляется в 11-цис-ретиаль. В темноте 11-цис-ретиаль связывается с опсином, образуется родопсин. Колбочки содержат другие фоторецепторные белки, реагирующие на красную, зеленую и синюю области спектра.

При авитаминозе А страдает темновая адаптация сетчатки, развивается гемералопия. Без 11-цис-ретиоля опсин разрушается, повреждаются наружные сегменты палочек. Зрение восстанавливается только через несколько недель систематического приема ретинола.

Ретиноевая кислота активирует дифференцировку базальных эпителиальных клеток слизистых оболочек в слизеобразующие бокаловидные клетки и тормозит их преобразование в ороговевающие

кератиноциты. При авитаминозе А базальные клетки пролиферируют и превращаются в многослойный ороговевающий эпителий. В роговице образуется кератин.

Ретинол участвует в синтезе прогестерона и других стероидов, сперматогенезе, ослабляет эффекты тиреоидных гормонов.

Ретинол оказывает противоопухолевое действие при эпителиальных и мезенхимных опухолях легких, мочевого пузыря, молочных желез и кожи, слабее подавляет метастазирование. Он усиливает дифференцировку опухолевых клеток в морфологически зрелые клетки. Ослабляет связи между опухолевыми клетками, так как тормозит перенос маннозы на гликопротеины клеточных мембран и нарушает межклеточное взаимодействие.

Ретинол усиливает противоинфекционный иммунитет - фагоцитоз, синтез антител, интерферонов, лизоцима, секреторного иммуноглобулина А.

Тканевые резервы позволяют человеку длительно обходиться без витамина А. Авитаминоз развивается только при постоянном дефиците витамина в пище или нарушении всасывания жиров. Ранние симптомы - фолликулярный гиперкератоз и инфекции кожи. При выраженном авитаминозе появляются гемералопия и ксерофтальмия (конъюнктив и роговица высыхают из-за нарушения секреции слез). Ксерофтальмия может становиться причиной некроза роговицы - кератомалии. В бронхах и мочевом пузыре эпителий утрачивает секреторную функцию и ороговевает, что сопровождается соответственно респираторными инфекциями и мочекаменной болезнью. В пищеварительном тракте уменьшается количество бокаловидных клеток, но орогование не характерно.

Ретинол транспортируется в энтероциты тонкой кишки при участии ретинолсвязывающего белка II. В цитоплазме энтероцитов ретинол этерифицируется и включается в состав хиломикронов. Хиломикроны всасываются в лимфу и затем попадают в кровь. В крови эфиры ретинола циркулируют в составе хиломикронов и ЛПНП.

Липопротеины, содержащие эфиры ретинола, эндцитозом поглощаются гепатоцитами и в их цитоплазме гидролизуются. Свободный ретинол поступает в кровь. В плазме 90-95% ретинола связывается с ретинолсвязывающим белком (α_1 -глобулин). Он синтезируется в печени и циркулирует в комплексе со стабилизирующим белком - транстиретином. Ретинолсвязывающий белок переносит ретинол во многие клетки-мишени. В сетчатке ретинол окисляется в 11-цис-ретиаль, в других клетках - в ретиноевую кислоту. Ретинол медленно преобразуется в неактивные метаболиты, конъюгирующие с глюкуроновой кислотой. Продукты биотрансформации выводятся с мочой.

При авитаминозе А синтез ретинолсвязывающего белка в печени продолжается, но его секреция в кровь нарушена. Как только возобновляется прием ретинола, печень быстро выбрасывает ретинолсвязывающий белок в кровь. При гипопротеемии синтез ретинолсвязывающего белка уменьшается, при этом возникают симптомы авитаминоза, несмотря на достаточное поступление витамина А с пищей.

Ретинол в форме масляного раствора в капсулах и каплях применяют для лечения авитаминоза А. Принимают внутрь через 10-15 мин после еды. Масляный раствор позволяет создать резерв витамина А в печени, обеспечивающий потребность в течение двух лет.

Бетакаротен содержит β -каротин. Его масляный раствор принимают внутрь при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и воспалительных заболеваниях в гинекологии. Раствор также наносят на кожу при ожогах и других повреждениях.

Гипервитаминоз А развивается при употреблении ретинола в течение 1 мес: у взрослых в дозе более 30 мг/сут, у детей - в дозе 7,5-15 мг/сут. Токсическая разовая доза ретинола у взрослых составляет 500 мг, у детей младшего возраста - 100 мг, у новорожденных - 30 мг. В 1 г печени белого медведя содержится 12 мг витамина А. В токсической дозе ретинол, активируя свободнорадикальные процессы, повреждает клеточную мембрану, митохондрии и лизосомы.

При гипервитаминозе появляются головная боль, зуд, пигментация, сухость и шелушение кожи, трещины губ, боль в суставах и костях, разрастание костей, отеки, кровоточивость. Диски зрительных нервов становятся

застойными. Внутричерепное давление повышается, неврологическая симптоматика напоминает опухоль головного мозга. В печени тормозится синтез факторов свертывания крови, увеличивается продукция гепарина, гипертрофируются жировые клетки, склерозизируется центральная вена и развивается цирроз. Для лечения гипервитаминоза А применяют маннитол (при внутричерепной гипертензии), препараты глюкокортикоидов (для улучшения функций клеточных мембран и в качестве индукторов биотрансформации ретинола), витамин Е как антиоксидант, левотироксин натрия.

Ретинол противопоказан при нарушении всасывания жиров в кишечнике, хронической мальабсорбции, непереносимости арахиса, беременности, грудном вскармливании.

Ретиноидами являются третиноин (полностью транс-ретиноевая кислота), изотретиноин (9-цис-ретиноевая кислота) и ацитретин (синтетическое производное ретиноевой кислоты).

Третиноин в форме раствора, лосьона, геля и крема наносят на кожу при акне для уменьшения воспаления, подавления секреторной активности сальных желез и стимуляции роста эпидермиса. Этот ретиноид принимают внутрь, чтобы вызвать ремиссию при остром промиелоцитарном лейкозе. Патогенез данного лейкоза обусловлен переносом участка хромосомы 17, содержащей ген рецептора ретиноевой кислоты, на хромосому 15, в которой локализован ген белка промиелоцитарного лейкоза. Такая мутация сопровождается образованием аномального онкопротеина - репрессора генов, кодирующих созревание и дифференцировку гранулоцитов. Транс-ретиноевая кислота в составе третиноина устраняет репрессию генов и ускоряет дифференцировку незрелых промиелоцитов в зрелые гранулоциты.

Стереоизомер третиноина **изотретиноин** принимают внутрь при тяжелой форме акне. Он уменьшает размер сальных желез, тормозит пролиферацию их протоков, облегчает выделение кожного сала, оказывает противовоспалительное действие, улучшает регенерацию кожи. Биодоступность изотретиноина - 20%, связь с альбуминами плазмы больше 99%. Изотретиноин участвует в энтерогепатической циркуляции. В печени преобразуется в активные и неактивные метаболиты, один из них - третиноин. Метаболиты выводятся с мочой и желчью. Период полужизни - 10-20 ч. Изотретиноин в начале курса терапии принимают внутрь, для закрепления эффекта в растворе наносят на кожу. Воспаление сальных желез вызывает бактерия *Propionibacterium acnes*, поэтому ретиноиды рационально комбинировать с антибиотиками - тетрациклином или эритромицином.

Ацитретин представляет собой ароматическое производное ретиноевой кислоты для приема внутрь при псориазе, ихтиозе, красном плоском лишае, фолликулярном кератозе Дарье (генетический дефект, нарушение использования витамина А эпителием).

Третиноин и изотретиноин при местном применении могут вызывать зуд, сухость, истончение, шелушение и гиперпигментацию кожи, фотодерматоз, обратимую алопецию. При приеме ретиноидов внутрь известны случаи депрессии, тревоги, нарушения зрения и слуха. У больных могут появиться головокружение, одышка, кашель, боль в суставах и мышцах, диспепсические расстройства, развиваются вторичные инфекции.

Прием ретиноидов при беременности создает риск пороков развития плода - аномалий конечностей, челюстно-лицевой области, ЦНС, сердца, мочеполовой системы, недоразвития ушных раковин. Ретиноиды длительное время

сохраняются в жировой ткани, поэтому за месяц до начала лечения, в течение всего курса терапии и еще 3 мес после его завершения следует предохраняться от беременности.

Препараты витамина D

Витамин D₂ - эргокальциферол, витамин D₃ - колекальциферол. Витамин D₂ отличается от витамина D₃ наличием двойной связи между атомами C₂₂ и C₂₃ и метильной группы у атома C₂₄. Суточная потребность у новорожденных, детей и взрослых - 400 МЕ, у людей старше 60 лет повышается до 600 МЕ, при беременности - до 500 МЕ.

Витамин D₂ синтезируется из эргостерина в наземных растениях, морских водорослях, содержится в рыбе (сельдь, лосось, треска), сыре, яичных желтках. Он всасывается в верхних отделах тонкой кишки в присутствии жиров и желчи. Витамин D₃ образуется в коже из 7-дегидрохолестерина под влиянием ультрафиолета (достаточно облучения кожи лица и кистей рук по 2 ч в неделю).

В печени витамин D гидроксилируется в кальцидиол (25-гидрохолекальциферол). Реакцию катализирует микросомальная и митохондриальная 25-гидроксилаза. В плазме кальцидиол транспортируется витамин D-связывающим белком (α₂-глобулин). Второй этап гидроксилирования происходит в проксимальных извитых канальцах почек. При дефиците кальция и фосфатов кальцидиол гидроксилируется в активный метаболит кальцитриол (1,25-дигидрохолекальциферол). Гидроксилирование катализирует митохондриальная 1α-гидроксилаза (изофермент 27B1 цитохрома P450). В образовании кальци-триола участвуют паратиреоидный гормон, аскорбиновая кислота, рибофлавин. При высоком содержании кальция и фосфатов кальцидиол преобразуется в неактивный 24,25-дигидрохолекальциферол.

Кальцитриол взаимодействует с внутриклеточным рецептором, затем комплекс транспортируется в ядро, димеризуется и регулирует транскрипцию более 3000 генов. Его главный эффект - регуляция уровня кальция в плазме. Обмен фосфатов изменяется параллельно обмену кальция.

В энтероцитах тонкой кишки кальцитриол активирует синтез белка каль-биндина, переносящего ионы кальция через щеточную каемку к базолатеральной мембране. Кальцитриол также активирует кальциевые насосы базолатеральной мембраны и способствует всасыванию ионов кальция в кровь. В проксимальных извитых канальцах почек увеличивает реабсорбцию ионов кальция и фосфатов.

Кальцитриол поддерживает нормальную концентрацию ионов кальция и фосфатов в плазме и регулирует минерализацию костной ткани. В физиологических концентрациях увеличивает отложение кальция в костях, активирует пролиферацию и дифференцировку хондроцитов и остеобластов, повышает синтез остеокальцина и предшественника коллагена, связывающих кальция фосфат.

В высоких концентрациях кальцитриол вызывает деминерализацию костей. Он способствует перемещению предшественников остеокластов к очагам

резорбции и их трансформации в зрелые остеокласты, повышает образование стимулятора резорбции - интерлейкина-1.

Кальцитриол тормозит продукцию провоспалительных цитокинов - интерлейкина-2 и ФНОα, нарушает пролиферацию и активирует дифференцировку опухолевых клеток, задерживает старение. Под влиянием кальцитриола активируется теломераза, катализирующая удлинение теломер - концевых участков линейной хромосомной ДНК. Укорочение теломер при старении и многих заболеваниях ускоряет апоптоз клеток.

В головном мозге кальцитриол функционирует как нейростероидный гормон. Он активирует рецепторы во многих структурах головного мозга и участвует в синтезе и метаболизме ацетилхолина, серотонина, дофамина и норадреналина, регулирует кальцийзависимую синаптическую передачу, повышает образование нейротрофических факторов. Во внутриутробном периоде кальцитриол необходим для деления, роста и дифференцировки нейронов и нейроглии.

Причины авитаминоза D - недостаточное поступление витамина в организм (строгое вегетарианство, синдром мальабсорбции), ожирение (витамин депонируется в подкожной жировой клетчатке и не доставляется в органы), нефротический синдром, низкая инсоляция, изменения кожи при старении, повышенная потребность при беременности и грудном вскармливании. При авитаминозе у детей развивается рахит, у взрослых - остеопороз (кости состоят из неминерализованного органического матрикса). Эти нарушения вызваны недостаточным всасыванием кальция и фосфатов в кишечнике и их низкой реабсорбцией в почках. В крови уменьшается концентрация ионов кальция, что стимулирует секрецию паратиреоидного гормона. Кальций мобилизуется из костной ткани, уровень фосфатов снижается из-за экскреции с мочой. Гиповитаминоз D способствует развитию аутоиммунных, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, инфекций верхних дыхательных путей, туберкулеза, злокачественных опухолей.

Препараты витамина D хорошо всасываются в тонкой кишке в присутствии жиров и желчи (основное значение имеет дезоксихолевая кислота). В энтероцитах витамин D включается в хиломикроны и поступает в лимфу. В крови транспортируется витамин D-связывающим белком (α₂-глобулин). В печени гидроксилируется в кальцидиол, в почках преобразуется в активный кальцитриол и неактивные метаболиты. Индукторы биотрансформации фенобарбитал, фенитоин, препараты глюко-

кортикоидов ускоряют инактивацию витамина D, что создает риск рахитоподобной остеопатии и остеопороза. Период полуэлиминации витамина D - 19-25 ч, кальци-диола - 19 ч, кальцитриола - 5 сут.

Гипервитаминоз возникает при приеме витамина D в суточной дозе 50 000 МЕ, сочетании приема витамина D и ультрафиолетового облучения, а также у детей с повышенной чувствительностью к витамину (идиопатиче-ской гиперкальциемией). В плазме значительно повышается уровень кальци-триола, уменьшается содержание кальцидиола и паратиреоидного гормона. Развивается гиперкальциемия с риском кальцификации сосудов и клапанов сердца, активируется перекисное окисление, освобождаются ферменты

лизосом, в сердце уменьшается содержание ионов магния и калия. При ги-первитаминозе D в период беременности у плода создается риск развития надклапанного стеноза аорты. У детей даже один эпизод гиперкальциемии может остановить рост на 6 мес, отставание в росте иногда сохраняется на всю жизнь.

Для лечения гипервитаминоза отменяют витамин D и переводят больных на диету с низким содержанием кальция. Назначают обильное питье, парафин жидкий в качестве слабительного средства, фуросемид для стимуляции экскреции ионов кальция, ретинол и витамин E как антиоксиданты, кальци-тонин, препараты глюкокортикоидов. Глюкокортикоиды улучшают функции мембран, тормозят всасывание ионов кальция в кишечнике, ускоряют инактивацию витамина D в печени. Проводят инфузионную терапию с добавлением в растворы солей магния и калия.

В медицинской практике применяют препараты витаминов D₂ и D₃.

Эргокальциферол - препарат витамина D₂ для приема внутрь в масляном растворе при рахите, остеомалации, остеопорозе, переломах костей и в драже для профилактики этих заболеваний.

Колекальциферол - препарат витамина D₃ для приема внутрь в виде мицелл в водном растворе, обеспечивает терапевтическую концентрацию витамина у пациентов с нарушенной секрецией желчи. Принимают внутрь аналогично эргокальциферолу.

Дигидротахистерол представляет собой восстановленный витамин D₂. В печени преобразуется в 25-гидроксидигидротахистерол, активирующий кальцитриоловые рецепторы без почечного этапа гидроксирования. По антирахитической активности он в 450 раз слабее витамина D, в высоких дозах мобилизует кальций из костей. Применяют в масляном растворе внутрь при гипопаратиреозе и других состояниях с низким уровнем кальция в крови - спазмофилии, тетании, мышечных судорогах.

Кальцитриол - синтетический препарат витамина D₃ для приема внутрь при почечной остеодистрофии (рахит типа I) и постменопаузальном остеопорозе. Не активируется в почках.

Парикальцитол - синтетическое производное кальцитриола, уменьшает пролиферацию клеток паракриновидных желез и секрецию паратиреоидного гормона. Слабо влияет на рецепторы кальцитриола в кишечнике, не изменяет концентрацию кальция и фосфатов в плазме. Препятствует росту секреции паратиреоидного гормона при дефиците кальцитриола, вызванном нарушением активации витамина D в почках. Принимают внутрь и вводят в вену при остеодистрофии у больных почечной недостаточностью.

Альфакальцидол (1 α -гидроксиколекальциферол) - синтетическое производное витамина D₃ с гидроксильной группой в 1 α -положении. В печени активируется в кальцитриол, не требуется дополнительная активация в почках. Применяют внутрь в капсулах при остеодистрофии у больных почечной недостаточностью, остеопоро-зе, гипопаратиреозе, рахите.

Кальципотриол является аналогом витамина D₃. Влияет на обмен кальция в 100 раз слабее кальцитриола. Тормозит пролиферацию и ускоряет дифференци-ровку кератиноцитов кожи, тормозит активацию Т-лимфоцитов, вызванную интер-лейкином-1. Не всасывается в кровь с поверхности кожи. Применяют при псориазе в форме мази и крема.

Препараты витамина E

Витамин E (токоферол) был впервые выделен в 1936 г. Гербертом Эвансом и сотрудниками из масла пшеничных зародышей. Название «токоферол» имеет греческое происхождение: *tokos* - роды, *fero* - несу.

Известно 8 природных токоферолов с активностью витамина Е, 90% приходится на долю наиболее активного d-α-токоферола. Суточная потребность в витамине Е у взрослых - 15 мг.

Витамин Е, оказывая выраженное антиоксидантное действие, защищает от окисления полиеновые жирные кислоты мембранных фосфолипидов и липо-протеинов плазмы. В наибольшей степени нейтрализует алкилпероксидный радикал (ROO·). В реакции образуются органическая гидроперекись и токофе-роксильный радикал. Этот радикал взаимодействует с аскорбиновой кислотой и другими антиоксидантами и восстанавливается в токоферол.

Витамин Е активирует синтез коллагена в костях и подкожной клетчатке, сократительных белков в скелетных, гладких мышцах и миокарде, легочного сурфактанта, образование гема, секрецию гонадотропинов, развитие плаценты. В больших дозах защищает ЛПНП от окисления, оказывает эндотелийпротективное действие, тормозит пролиферацию гладких мышц сосудов, адгезию лейкоцитов, активацию и агрегацию тромбоцитов.

При авитаминозе Е повреждаются задние корешки спинного мозга и аксоны тонкого ядра продолговатого мозга. Возникают пигментная дегенерация сетчатки, офтальмоплегия (паралич мышц глаза), миопатия, усиливаются рефлексы, нарушается походка, ослабляется вибрационная и проприоцеп-тивная чувствительность. Возрастает риск развития злокачественных опухолей. Эритроциты у людей с дефектом Г-6-ФД под влиянием окислителей легко подвергаются гемолизу. Серьезно страдает репродуктивная функция.

Витамин Е всасывается в тонком кишечнике в присутствии жиров и желчи, эфиры предварительно гидролизуются. Из кишечника витамин Е в составе хиломикронов транспортируется в лимфу. В печени образуются ремнанты хиломикронов, и из них витамин Е поступает в ЛПОНП. Эти липопротеины доставляют витамин во все ткани. Участвует в энтерогепатической циркуляции, создает депо в печени и жировой ткани. Плохо проникает через плаценту. Выводится с желчью в виде глюкуронидов токофероловой кислоты и ее γ-лактона.

Витамин Е (α-токоферола ацетат) в капсулах и масляном растворе принимают внутрь при дефиците витамина в пище и нарушении его всасывания в кишечнике, угрожающем выкидыше и позднем токсикозе беременности, гипербилирубинемии новорожденных. Профилактически назначают недоношенным детям, у которых запасы витамина очень незначительные; детям, получающим искусственное вскармливание (в коровьем молоке содержание витамина уменьшено в 5-10 раз по сравнению с содержанием в молоке матери); новорожденным, перенесшим родовую травму и гипоксию в родах. Длительность терапевтического применения витамина Е не должна превышать 5 сут из-за опасности повреждения печени и почек.

препараты водорастворимых витаминов **Препараты витамина В₁**

Витамин В₁ (тиамин) был первым из открытых витаминов. При его дефиците развивается полиневропатия - болезнь бери-бери (от сингальского «крайняя слабость»). В конце XIX в. стали широко производить полированный, очищенный от отрубей рис. При питании таким рисом люди страдали бери-бери. Для профилактики заболевания японский военно-морской врач адмирал Такаки в 1880 г. приказал добавлять в рацион моряков мясо, ячменную крупу и овощи. В 1897 г. врач голландских колониальных войск на острове Ява в Индонезии Христиан Эйкман (1858-1930) установил, что кормление кур полированным рисом вызывает сходную с бери-бери полиневропатию. Куры поправлялись, если им в рацион добавляли рисовые отруби или их водный экстракт. Рисовые отруби излечивали бери-бери и у людей. За это открытие Эйкман в 1929 г. был удостоен Нобелевской премии.

В 1911 г. в Великобритании биохимик польского происхождения Казимир Функ выделил из отрубей активный фактор. Он считал, что это представитель нового класса веществ - витаминов. Позднее Функ установил структуру фактора отрубей и дал ему название витамин В₁ (тиамин).

Витамин В₁ содержится в хлебе грубого помола, рисе, горохе, дрожжах, молоке и других растительных и животных продуктах. Суточная потребность в витамине В₁ - 1 мг.

Тиамин состоит из пиримидинового и тиазольного колец, соединенных ме-тиленовым мостиком. Физиологическая роль тиамина - регуляция углеводного обмена. Он при участии тиаминфосфокиназы

с затратой энергии АТФ превращается в тиаминдифосфат. Этот активный метаболит служит коферментом в реакциях декарбоксилирования α -кетокислот - пировиноградной и α -кетоглутаровой. Тиаминдифосфат также является коферментом транскето-лазы пентозофосфатного шунта, участвует в метаболизме аденозина, аминокислот и синтезе миелина. В периоде эмбрионального развития необходим для формирования головного мозга.

Авитаминоз В₁ чаще всего возникает при хроническом алкоголизме и у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе. Тяжелая форма авитаминоза может развиваться у грудных детей, так как материнское молоко содержит мало витамина. У ребенка теряется аппетит, появляются рвота, зеленоватый стул, мышечные спазмы, афония из-за поражения гортанного нерва, нарушается сердечная деятельность. Без интенсивного лечения смерть наступает в течение 12-24 ч.

Для сухой формы бери-бери характерна полиневропатия с гиперестезий или потерей чувствительности. Тонус скелетных мышц уменьшается, развивается паралич конечностей с симптомом «висячей кисти». Возможны психические нарушения - депрессия, утрата инициативы, потеря памяти. При влажной форме бери-бери возникает сердечная недостаточность с выраженными отеками. В крови больных повышается содержание пировиноградной и α -кетоглутаровой кислот.

При алкоголизме причиной авитаминоза В₁ становятся плохой аппетит и потребление большого количества калорий с алкоголем. При одной из форм

авитаминоза у алкоголиков - синдроме Вернике-Корсакова - возникают полиневропатия (офтальмоплегия, нистагм, атаксия) и энцефалопатия Вер-нике с амнезией, дезориентацией, конфабуляциями (вымышленные события в форме воспоминаний).

Тиамин всасывается из кишечника при участии мембранного транспортера. За сутки в организм поступает около 8-15 мг, разрушается примерно 1 мг. Тиамин выводится с мочой в неизменном виде или в виде пириимидина.

Витаминное средство **тиамин** принимают внутрь и вводят внутримышечно для лечения и профилактики авитаминоза, применяют как средство скорой помощи при авитаминозе у грудных детей. Назначают также при неврите, невралгии, парезе, радикулите, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, печени и желудочно-кишечного тракта, добавляют к растворам для парентерального питания, чтобы улучшить усвоение глюкозы*. При тиаминзависимой мегалобластической анемии¹ тиамин вводят в очень высоких дозах, до 1500 мг/сут.

Побочные эффекты тиамин - аллергические реакции, потливость, тахикардия. Внутримышечные инъекции болезненны.

Препарат тиамин **бенфотиамин** в комплексе с пиридоксином принимают внутрь при неврите и парезе лицевого нерва, ретробульбарном неврите, полиневропатии, неврологических симптомах остеохондроза.

Препараты витамина В₂

В 1932 г. немецкий биохимик Отто Генрих Варбург (1883-1970, лауреат Нобелевской премии 1931 г.) обнаружил в дрожжах желтый дыхательный пигмент (флавин), содержащий рибозу. Год спустя это вещество назвали рибофлавином или витамином В₂. Рибофлавин содержится в молоке, сыре, мясе, яйцах, зелени, крупах и хлебе. Синтезируется бактериями кишечника. Суточная потребность - 1,1-1,3 мг.

Рибофлавин в реакции с АТФ активируется в коферментные формы - фла-винмононуклеотид и флавинадениндинауклеотид. Эти коферменты участвуют в переносе электронов и протонов водорода в дыхательной цепи митохондрий, необходимы для функционирования сукцинатдегидрогеназы, цитохромредук-тазы, глутатионредуктазы, ксантиноксидазы, оксидазы аминокислот, синтеза гема и эритропоэтина. В коферментных формах рибофлавин катализирует активацию пиридоксина в пиридоксальфосфат, поддерживает функцию фоторецепторов сетчатки.

При авитаминозе В₂ появляются боль в горле, заеды, позднее присоединяются глоссит, хейлоз (гиперемия и шелушение губ), себорейный дерматит лица, воспаление кожи туловища и конечностей, анемия, невропатия, васку-ляризация рога и катаракта. Изолированный авитаминоз встречается

редко. Он может развиваться при алкоголизме и грудном вскармливании из-за низкого содержания витамина в грудном молоке.

Рибофлавин всасывается из кишечника активным транспортом при участии транспортера. Не образует больших депо в организме. За сутки выводится около 9% общего количества витамина в тканях.

¹ Аутосомно-рецессивное заболевание, мутация гена - транспортера тиамина, мегалобластическая анемия в сочетании с нейросенсорной тугоухостью и сахарным диабетом.

Рибофлавин принимают внутрь и вводят внутримышечно для профилактики и лечения авитаминоза В₂. Применяют также при конъюнктивите, кератите, ирите, кожных и инфекционных заболеваниях. В высоких дозах рибофлавин уменьшает частоту и продолжительность головной боли при мигрени.

Препараты никотиновой кислоты

В странах с высоким потреблением в пищу кукурузы, особенно в Италии и Северной Америке, столетиями известно заболевание пеллагры (от итал. pelle agra - грубая кожа). Казимир Функ считал, что пеллагру вызывает недостаток неизвестного витамина в пище. В 1932 г. Отто Генрих Варбург выделил из эритроцитов лошадей никотинамид. Никотиновую кислоту и никотинамид объединяют названием витамин РР (от англ. pellagra preventing - предупреждающий пеллагру).

Никотиновая кислота и никотинамид содержатся в печени, мясе, рыбе, орехах, бобах, хлебе и крупах грубого помола. Суточная потребность в этих витаминах - 1,4-1,6 мг. В организме никотиновая кислота образуется из триптофана. Кукурузный белок беден триптофаном, а никотиновая кислота из кукурузы плохо всасывается.

Никотиновая кислота в виде никотинамида входит в состав коферментов НАД и НАДФ. Они являются кофакторами дегидрогеназ и функционируют как окислители: принимают электроны и протоны водорода от субстратов и восстанавливаются в НАДН и НАДФН. Восстановленные формы коферментов окисляются флавопротеинами. Никотиновая кислота расширяет сосуды, тормозит агрегацию тромбоцитов, усиливает фибринолиз.

При пеллагре на тыльной стороне рук появляется эритема, напоминающая солнечный ожог. Затем эритема распространяется на кожу лба, шеи и ног. Кожа темнеет, слущивается, образуются рубцы. Присоединяются слюнотечение, стоматит, рвота и энтерит с диареей. Язык распухает, становится ярко-красным, изъязвляется. Поражение ЦНС при авитаминозе проявляется головной болью, головокружением, инсомнией, депрессией и нарушением памяти. В тяжелых случаях возникают бред, галлюцинации и деменция. Диагностируют также ма-кроцитарную анемию, гипоальбуминемию, гиперурикемию, порфиринурию.

Никотиновая кислота и никотинамид хорошо всасываются из кишечника. Метаболиты (N-метилникотинамид) и неизмененные витамины экскретируются с мочой.

Никотиновую кислоту принимают внутрь и вводят внутривенно, внутримышечно или подкожно при пеллагре, заболеваниях печени, гастрите с пониженной кислотностью, кожных заболеваниях. Лечебное действие развивается уже через 24 ч. Применение никотиновой кислоты в качестве гиполипидемического средства рассмотрено в главе 57.

Препараты витамина В₆

В 1936 г. американский биохимик венгерского происхождения Альберт Сент-Дьёрдьи (1893-1986) отделил от витамина В₂ водорастворимый фактор,

дефицит которого вызывает дерматит. Витамин В₆ содержится в печени, мясе, хлебе из муки грубого помола, соевых бобах и овощах. Разрушается при кулинарной обработке, ультрафиолетовом облучении и действии окислителей. Суточная потребность - 1,3-1,6 мг, она возрастает при большом потреблении белка.

Активностью витамина В₆ обладают пиридоксин, пиридоксаль и пиридоксамин. Они различаются структурой радикала при С₄ пиридинового кольца. Пиридоксин - первичный спирт, пиридоксаль - альдегид, пиридоксамин - первичный амин. Все эти вещества превращаются в пиридоксаль-5-фосфат при участии пиридоксалькиназы. Противотуберкулезное средство изониазид взаимодействует с

пиридоксалем и пиридоксальфосфатом с образованием гидразонов - ингибиторов пиридоксалькиназы. Пиридоксальфосфат как кофактор декарбоксилазы ароматических L-аминокислот ускоряет в периферических тканях декарбоксилирование противопаркинсонического средства ле-водопы и ослабляет ее лечебное действие.

Пиридоксальфосфат участвует в реакциях декарбоксилирования, пере-аминирования и рацемизации аминокислот. В реакциях переаминирования аминокетогруппа сначала переносится от аминокислоты-донора на пиридоксаль-фосфат с образованием пиридоксаминфосфата, затем аминокетогруппа включается в акцепторную α -кетокислоту. Пиридоксальфосфат служит коферментом глутаматдекарбоксилазы в реакции образования ГАМК, участвует в превращении триптофана в серотонин, метионина в цистеин, синтезе миелина и сфинголипидов.

Авитаминоз B_6 можно вызывать только искусственно, введением антагонистов в сочетании с диетой, лишенной витамина B_6 . Развиваются себорейный дерматит вокруг глаз, носа и рта, глоссит и стоматит. У больных эпилепсией могут учащаться припадки из-за нарушения синтеза ГАМК и уменьшения содержания серотонина в головном мозге. При тяжелом авитаминозе присоединяются анемия и синдром запястного канала.

Витамин B_6 всасывается из кишечника, фосфорилируется в тканях. В плазме присутствует в основном (60%) пиридоксальфосфат. Его связь с белками плазмы - 90%. В печени при участии альдегидоксидазы все три формы витамина превращаются в неактивную 4-пиридоксовую кислоту.

Лекарственный препарат витамина B_6 **пиридоксин** вместе с другими витаминами принимают внутрь, вводят внутривенно, внутримышечно или подкожно при авитаминозах B , невропатии и анемии, а также для коррекции нейротоксического действия изониазида.

Пиридоксин редко вызывает побочные эффекты: аллергические реакции, повышенную кислотность желудочного сока, чувство онемения и сдавливания в конечностях. При быстром внутривенном введении возможны судороги. В больших дозах подавляет лактацию.

Препараты пантотеновой кислоты (витамина B_5)

Название «пантотеновая кислота» означает по-гречески «отовсюду» и отражает широкое распространение витамина в природе. Пантотеновая кислота

(витамин B_5) содержится почти во всех пищевых продуктах. Особенно ее много в печени, почках, мясе, яичных желтках. При нагревании и в щелочной среде пантотеновая кислота разрушается. Суточная потребность - 5 мг.

Пантотеновая кислота является соединением амида пантоевой кислоты и β -аланина. В организме она фосфорилируется, связывается с меркаптамином и превращается в 4'-фосфопантотеин - компонент КоА и ацилпереносящего белка. Коэнзим А участвует во многих ферментативных реакциях: окислении углеводов и жирных кислот, глюконеогенезе, синтезе ацетилхолина, стероидных гормонов и порфиринов, посттрансляционной модификации белков. Как компонент ацилпереносящего белка пантотеновая кислота необходима для синтеза жирных кислот.

Авитаминоз возникает редко, только при питании продуктами, лишенными пантотеновой кислоты. Он проявляется поражением нервов и скелетных мышц, недостаточностью надпочечников. Характерны утомляемость, головная боль, инсомния, парестезия конечностей, мышечные спазмы, нарушение координации движений, тошнота, рвота, схваткообразная боль в животе, метеоризм.

Пантотеновая кислота хорошо всасывается из кишечника, проникает во все органы, кроме головного мозга. Выводится с мочой в неизмененном виде.

Пантотеновую кислоту включают в поливитаминные комплексы и питательные смеси для приема внутрь и вливания в вену. **Кальция пантотенат** совместно с **димеркаптопропансульфонатом натрия** принимают внутрь в комплексной терапии хронического алкоголизма. **Декспантенол** в форме мази наносят на кожу при ожогах, ранах, пролежнях, дерматите, трофических язвах, у новорожденных - при опрелости, пеленочном дерматите. Пантотеновая кислота в коже активизирует митозы, синтез коллагена, оказывает противовоспалительное действие.

Препараты пангамовой кислоты (витамина B_{15})

Пангамовая кислота (витамин B₁₅) представляет собой эфир глюконовой кислоты и диметилглицина. Впервые выделена из семян абрикоса, позднее обнаружена в бобах и рисовых отрубях. Является донатором метильных групп при синтезе холина, метионина, креатина, адреналина, стероидных гормонов. Участвует в синтезе фосфолипидов мозговой ткани.

Пангамовая кислота в составе поливитаминных комплексов улучшает обмен липидов в печени, повышает продукцию креатинфосфата и активирует дыхательные ферменты в миокарде при заболеваниях сердца. Может снижать АД.

Препараты витамина С

Симптомы цинги (скорбута) известны со времен Крестовых походов. Цингой чаще болели жители Северной Европы, после повсеместного распространения картофеля в XVII в. заболеваемость снизилась. В 1553 г. французский капитан Жак Картье стал добавлять в пищу матросов отвар хвои (этому он научился у канадских индейцев). В 1747 г. врач Британского королевского флота Линд проверил действие яблочного вина, купороса, уксуса, морской воды, апельсинов и лимонов

и установил, что заболевание цингой предотвращают только цитрусовые. С 1880 г. в рацион питания моряков Британского королевского флота стали в обязательном порядке включать лимонный сок.

В 1928 г. Альберт Сент-Дьёрдьи выделил в чистом виде из надпочечников животных и капусты кристаллическое вещество со свойствами восстановителя. Вскоре это же вещество было обнаружено в лимонном соке. Новый витамин получил название витамин С или «аскорбиновая кислота» из-за способности предотвращать скорбут. В 1933 г. английский химик Уолтер Хоуорс синтезировал аскорбиновую кислоту, что сделало витамин доступным для широкого применения. В 1937 г. А. Сент-Дьёрдьи получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине, У. Хоуорс - по химии.

Витамин С содержится в плодах шиповника, облепихе, черной смородине, петрушке, брюссельской капусте, брокколи, стручковом перце, цитрусовых. Суточная потребность - 60 мг, у курильщиков повышена до 100 мг.

Аскорбиновая кислота представляет собой шестиуглеродный кетолактон, структурно близкий глюкозе. Она содержит асимметричный атом углерода и образует оптические изомеры, витаминной активностью обладает только L-изомер. На воздухе аскорбиновая кислота быстро окисляется в неактивный продукт.

В организме аскорбиновая кислота обратимо окисляется в дегидроаскорбиновую кислоту, обладающую активностью витамина С. При окислении выделяются протоны водорода, участвующие в восстановлении фолиевой кислоты в активную тетрагидрофолиевую, трехвалентного железа в двухвалентное. Аскорбиновая кислота является антиоксидантом.

Основная биологическая роль аскорбиновой кислоты - участие в синтезе коллагена, гиалуроновой и хондроитинсерной кислот базальной мембраны капилляров и укрепление контактов между клетками эндотелия. Аскорбиновая кислота необходима для посттрансляционного окисления остатков пролина и лизина проколлагена в оксипролин и оксилизин зрелого коллагена, ингибирует гиалуронидазу.

Аскорбиновая кислота участвует в образовании карнитина, окситоцина, вазопрессина, холецистокинина. Защищает от инактивации NO и улучшает зависимое от эндотелия расширение сосудов. Тормозит агрегацию тромбоцитов. Участвует в стероидогенезе в надпочечниках. Активирует синтез антител, интерферонов, фагоцитоз, уменьшает выделение гистамина.

В ЦНС аскорбиновая кислота ускоряет формирование синапсов, ослабляет эксайтотоксическое влияние глутаминовой кислоты. В центральных и периферических адренергических синапсах как кофактор дофамин-β-гидроксилазы участвует в окислении дофамина в норадреналин. Улучшает когнитивные функции у пожилых людей и при нейродегенеративных заболеваниях.

Аскорбиновая кислота всасывается из кишечника активным транспортом. Создает высокую концентрацию в лейкоцитах. Сульфатируется в аскорбат-2-сульфат, через стадии дегидроаскорбиновой и дикетоглуконовой кислот превращается в щавелевую кислоту. При концентрации аскорбиновой кислоты в плазме 85 мкмоль/л (100 мг/сут) достигается почечный порог, кислота поступает в мочу.

В организме многих животных аскорбиновая кислота синтезируется, но у человека, приматов, морских свинок и некоторых видов летучих мышей она

поступает в организм только с пищей. У человека отсутствует фермент печени, катализирующий превращение L-гулонолактона в L-аскорбиновую кислоту.

При цинге нарушается синтез коллагена, из капилляров через поры между плохо контактирующими эндотелиальными клетками в ткани просачивается кровь, капилляры разрываются из-за слабости их соединительнотканного микроокружения. Следствием этих нарушений становятся раздражительность, непереносимость боли, расшатывание зубов, гингивит, петехии, гематурия, рвота с кровью, гипохромная анемия. Плохо заживают раны.

Аскорбиновую кислоту принимают внутрь и реже вводят внутримышечно и внутривенно при цинге, геморрагических состояниях, метаболическом ацидозе, гипоксии, гипохромной анемии, сердечно-сосудистых, инфекционных заболеваниях, сахарном диабете, аллергических реакциях. Назначают с профилактической целью грудным детям.

При гипervитаминозе С (доза аскорбиновой кислоты 2 г/сут) повышается возбудимость ЦНС, развивается гипергликемия из-за конкуренции дегидро-аскорбиновой кислоты с глюкозой за транспорт в клетки, образуются оксалат-ные камни в почках. Монодегидроаскорбиновая кислота является прооксидантом и может вызывать гемолиз и образование метгемоглобина. С лечебной целью применяют витамин Е.

Препараты витамина Р

Витамином Р (от англ. permeability - проницаемость) называют комплекс растительных флавоноидов с высокой антиоксидантной активностью. Они содержатся в цитрусах, шиповнике, черноплодной рябине, черной смородине, зеленых листьях чая. Совместно с аскорбиновой кислотой витамин Р образует окислительно-восстановительную систему, уменьшает проницаемость и ломкость капилляров, ингибирует гиалуронидазу, тормозит агрегацию тромбоцитов.

При дефиците витамина Р повышается проницаемость капилляров, возникают отек тканей и кровоизлияния.

Препарат витамина Р **рутозид** включают в состав поливитаминных средств. **Аскорбиновую кислоту + рутозид** (аскорутин*) принимают внутрь при варикозном расширении вен, хронической венозной недостаточности, трофических заболеваниях кожи, геморрагическом диатезе. Гидроэтильное производное рутозида **троксерутин** принимают внутрь и наносят в форме геля на неповрежденную кожу. Этот препарат тонизирует вены и оказывает противовоспалительное действие. Троксерутин совместно с гепарином натрия и декспантено-лом входит в состав геля троксевазин*.

витаминоподобные средства **Тиоктовая кислота**

Тиоктовая кислота (α-липоевая кислота) содержит две сульфгидриль-ные группы. При их окислении в дисульфидные группы образуется

окислительно-восстановительная система. Тиоктовая кислота участвует в переносе электронов, протонов водорода и ацильных групп. Является кофактором пируватдекарбоксилазы в ключевой реакции цикла трикарбоновых кислот - декарбоксилировании пирувиноградной кислоты. Повышает синтез белка и мембранных фосфоинозитидов. Оказывает антиоксидантное, гипо-липидемическое, гепатопротективное действие, препятствует окислению гемоглобина в метгемоглобин. Усиливает эффекты инсулина, уменьшает инсу-линорезистентность. Улучшает функции нейронов и синаптическую передачу в ЦНС и периферической нервной системе.

Тиоктовая кислота хорошо всасывается из кишечника, подвергается пре-системной элиминации, снижающей биодоступность до 30%. Окисляется и конъюгирует с глюкуроновой кислотой, продукты биотрансформации выводятся с мочой. Период полуэлиминации - 25 мин.

Тиоктовую кислоту принимают внутрь и вливают внутривенно при полиневропатии. У больных сахарным диабетом, осложненным полиневропатией, она улучшает кровоснабжение периферических нервов, уменьшает токсическое действие продуктов гликозилирования белков. При алкогольной полиневропатии ослабляет повреждающее влияние ацетальдегида.

Побочные эффекты появляются редко, в основном после внутривенных инъекций. Возможны диплопия, судороги, точечные кровоизлияния в слизистые оболочки и кожу, гипогликемия, нарушение функций тромбоцитов, повышение внутричерепного давления. При приеме внутрь может вызывать тошноту.

Карнитин

Карнитин (окситриметиламиномасляная кислота) содержится в мясе и молочных продуктах, отсутствует в злаках. В организме синтезируется в печени и почках из лизина и метионина, транспортируется в сердце и скелетные мышцы. Название происходит от латинского слова *carnis* - мясо.

Карнитин активен в виде L-изомера. Он участвует в окислении длинно-цепочечных (пальмитиновой, стеариновой) и среднецепочечных (октановой) жирных кислот. Эти жирные кислоты легко проникают в цитоплазму, но только в форме ацилкарнитина могут транспортироваться в митохондрии. В митохондриях жирные кислоты отщепляются от карнитина, связываются с КоА и окисляются в ацетат и кетоновые тела (β-оксимасляную, ацетоуксусную кислоты). В этой реакции образуется большое количество АТФ. В энергетическом использовании жирных кислот особенно нуждаются сердце и скелетные мышцы. Кетоновые тела включаются в метаболические процессы.

Карнитин является антиоксидантом, повышает утилизацию аммиака, синтез белка, секрецию и ферментативную активность желудочного и кишечного сока, способствует делению клеток, сохранению ресурсов гликогена в печени и скелетных мышцах, препятствует развитию метаболического ацидоза, ослабляет периферическое действие тиреоидных гормонов без влияния на их синтез. Замедляет старение. Способствует уменьшению избыточной массы тела.

Первичный дефицит карнитина возникает при питании дробленным зерном и генетических заболеваниях. При этих состояниях жирные кислоты остаются

ся в цитозоле, не переносятся в митохондрии, нарушается энергопродукция. Различают генерализованную и миопатическую формы первичного дефицита карнитина. Генерализованная форма возникает при низком содержании карнитина в плазме, скелетных мышцах и печени. Ее проявления - жировая инфильтрация скелетных мышц, сердца и печени, мышечная слабость, дилатационная кардиомиопатия, гипогликемия голодания, ослабление кетогенеза. Для миопатической формы характерна мышечная слабость, но концентрация карнитина в плазме остается нормальной. Вторичный дефицит карнитина развивается при гемодиализе и заболеваниях почек (нарушается реабсорбция).

L-карнитин всасывается из кишечника и поступает в клетки при участии белка-транспортера. При избытке карнитина в пище транспортер насыщается. Неактивный D-карнитин переносится тем же транспортером и конкурирует с L-карнитином. Карнитин выводится с мочой в виде ацилкарнитина.

Лекарственное средство **левокарнитин** принимают внутрь при первичном дефиците карнитина, вводят внутримышечно или внутривенно больным хронической почечной недостаточностью, находящимся на гемодиализе. Фармакотерапию сочетают с диетой, обогащенной углеводами и содержащей малое количество жиров. Левокарнитин применяют также при нетяжелом тиреотоксикозе, анорексии, хронических гастрите и панкреатите, неврологических и кожных заболеваниях, для ускорения реабилитации после заболеваний и хирургических операций. Левокарнитин повышает переносимость ходьбы при перемежающейся хромоте. У недоношенных детей и новорожденных, перенесших асфиксию и травму в родах, улучшает сосательный рефлекс, повышает мышечный тонус, ускоряет прибавку массы тела, становление двигательных и психических функций. Левокарнитин можно использовать при значительных физических и психоэмоциональных нагрузках, интенсивных тренировках в спорте.

Препараты карнитина изредка вызывают аллергические реакции, у больных уреимией создают опасность миастении.

Биотин

Биотин (витамин Н, или В₇) содержится в печени, почках, мясе, яичных желтках, молоке, рыбе и орехах. Устойчив к нагреванию, но быстро разрушается в щелочной среде. В яичном белке присутствует

гликопротеин авидин, связывающий биотин в неактивный комплекс. Биотин синтезируется бактериями кишечника. Суточная потребность - 30 мкг.

Молекула биотина состоит из тетрагидроимидазольного и тетрагидротио-фенового колец. В продуктах питания биотин присутствует в свободной форме и в виде биоцитина, D- и L-сульфоксидов. В биоцитине (ϵ -биотинил-L-лизин) биотин ковалентно связан с ϵ -аминогруппой лизина.

Биотин участвует в глюконеогенезе, метаболизме лейцина и других аминокислот, синтезе ацетил-КоА, пропионил-КоА, β -метилкротонил-КоА, жирных кислот, является источником серы для синтеза коллагена.

Дефицит биотина может развиваться при длительном питании сырыми яйцами и генетическом дефекте биотинзависимых ферментов. Он проявляется

сухим чешуйчатым дерматитом с поразительно серым цветом кожи, атрофическим глосситом, гиперестезией, мышечной болью, потерей аппетита, анемией, нарушениями сердечной деятельности. У больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника и у людей, длительно получавших парентеральное питание, возникают эритродермия и алопеция.

Биотин хорошо всасывается из кишечника. Выводится с мочой в неизмененном виде и виде бис-норбиотина и сульфоксидов.

Холин

Холин является триметиламиноэтанолом. Он содержится в яичном желтке, печени и арахисе, в основном в составе фосфатидилхолина. Суточная потребность - 550 мг у мужчин и 425 мг у женщин. В организме холин синтезируется в реакции переноса метильной группы S-аденозилметионина на этаноламин.

Холин входит в состав фосфатидилхолина, сфингомиелина, плазмалогенов митохондрий. Он участвует в синтезе ацетилхолина, ФАТ и липопротеинов, транспортирующих триглицериды из печени.

Дефицит холина у человека не встречается. При питании экспериментальных животных кормом, лишенным холина, нарушается координация движений, развиваются жировая дистрофия и цирроз печени, гепатоцеллюлярный рак, кровоизлияние в почки.

Холин всасывается из кишечника в свободной форме или в составе фосфатидилхолина. В печени фосфатидилхолин освобождает холин. При высоком содержании в пище холин всасывается не полностью и превращается кишечными бактериями в триметиламин, придающий калу запах тухлой рыбы. Холин легко проникает в головной мозг.

Цитиколин представляет собой холиновый эфир цитидина - цитидин-5'-дифосфохолин - и является нейропротективным средством широкого спектра действия (см. главу 25). Холина альфосцерат применяют как ноотропное средство (см. главу 35).

Инозитол

Инозитол (гексагидроксициклогексан) является изомером глюкозы, известен в виде семи оптически неактивных изомеров и двух оптических изомеров. Активен только один оптический изомер - мио-инозитол. Инозитол содержится в виде гексафосфата фитина в крупах грубого помола, в виде других производных - в овощах, фруктах и продуктах животного происхождения. Суточная потребность - 1 г. Синтезируется кишечными бактериями, образуется в тканях.

Инозитол входит в состав фосфатидилинозитолдифосфата клеточных мембран и липопротеинов плазмы, является компонентом вторичного мессенджера

ра - ИФ₃.

Инозитол быстро всасывается из кишечника, создает высокую концентрацию в головном мозге, сердце, скелетных мышцах, превращается в глюкозу. Выведение с мочой резко возрастает при сахарном диабете из-за конкуренции с глюкозой в процессе реабсорбции.

тестовые задания

1. Статины:

- 1) ингибируют НАДФН-зависимую редуктазу ГМГ-КоА;
- 2) уменьшают синтез холестерина в печени;
- 3) тормозят всасывание холестерина из кишечника;
- 4) активируют липопротеинлипазу;
- 5) повышают экспрессию рецепторов В/Е в печени.

2. Тиреоидные гормоны в головном мозге плода и новорожденного:

- 1) способствуют образованию синаптических связей;
- 2) тормозят синтез миелина;
- 3) способствуют образованию нейронов и нейроглии из стволовых клеток;
- 4) нарушают синтез нейромедиаторов.

3. Тиамазол:

- 1) ингибирует йодидпероксидазу в фолликулах щитовидной железы;
- 2) тормозит все этапы синтеза тиреоидных гормонов;
- 3) уменьшает секрецию тиреотропного гормона;
- 4) повышает связывание тиреотропных гормонов с тироксинсвязывающим глобулином плазмы.

4. Препараты инсулина:

- 1) вызывают перемещение на цитоплазматическую мембрану транспортера глюкозы;
- 2) защищают транспортер глюкозы от протеолиза;
- 3) активируют гексокиназу и фосфорилирование глюкозы в клетках;
- 4) препятствуют включению глюкозы в метаболические процессы в клетках;
- 5) повышают синтез гликогена в печени.

5. Метформин при сахарном диабете 2-го типа:

- 1) блокирует АТФ-зависимые калиевые каналы β -клеток поджелудочной железы;
- 2) активирует АМФ-зависимую киназу и нарушает функции киназы mTOR;
- 3) ослабляет инсулинорезистентность;
- 4) тормозит глюконеогенез и гликогенолиз в печени;
- 5) уменьшает содержание гликогена в печени.

6. Рецепторы глюкокортикоидов:

- 1) в отсутствие глюкокортикоидов блокированы белками теплового шока и им-мунофилином;
- 2) в отсутствие глюкокортикоидов находятся в активном состоянии;
- 3) транспортируют глюкокортикоиды в ядро клеток;
- 4) в комплексе с глюкокортикоидами взаимодействуют со стероидчувствительными элементами генов;
- 5) не взаимодействуют с минералокортикоидами.

7. Препараты глюкокортикоидов оказывают действие:

- 1) противовоспалительное;
 - 2) гипогликемическое;
 - 3) противоаллергическое;
 - 4) гиполипидемическое;
 - 5) иммунодепрессивное.
8. Активные метаболиты витамина D:
- 1) повышают синтез кальбиндина - транспортера кальция через апикальную мембрану энтероцитов;
 - 2) повышают в костной ткани синтез остеокальцина;
 - 3) блокируют рецепторы паратиреоидного гормона;
 - 4) повышают секрецию кальцитонина;
 - 5) повышают реабсорбцию кальция и фосфатов в почечных канальцах.
9. Пиридоксин:
- 1) повышает всасывание аминокислот из кишечника;
 - 2) стимулирует образование серотонина из триптофана;
 - 3) участвует в синтезе коллагена;
 - 4) повышает синтез гема;
 - 5) участвует в обмене кальция и фосфатов.
10. Аскорбиновая кислота:
- 1) активирует синтез коллагена;
 - 2) участвует в обмене кальция и фосфатов;
 - 3) ингибирует гиалуронидазу;
 - 4) повышает проницаемость сосудов;
 - 5) повышает синтез кортикостероидов.

Раздел VII ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ, ПРОТИВОПОДАГРИЧЕСКИЕ, ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ И ИММУНОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

НПВС оказывают противовоспалительное, жаропонижающее и анальгетическое действие. Их основным эффектом является неспецифический противовоспалительный - способность подавлять воспаление любой этиологии.

Салицилаты содержатся в листьях мирта, коре ивы и других растениях. В папирусе Древнего Египта (3500 лет до н.э.) описано лечебное действие экстракта листьев мирта при боли в костях и мышцах.

Кора ивы (*Salix alba*) как обезболивающее средство была известна цивилизации Шумера. Великий врач Древней Греции Гиппократ рекомендовал применять кору ивы при лихорадке и для уменьшения боли при родах. Римский врач Авл Корнелий Цельс описал четыре классических признака воспаления (покраснение, повышение местной температуры, боль и отек) и использовал экстракт коры ивы для облегчения этих симптомов. Об обезболивающих свойствах коры ивы сообщали Плиний Старший и Клавдий Гален.

В 1827 г. из коры ивы был выделен гликозид салицин. В 1838 г. экстрагирована салициловая кислота, в 1860 г. осуществлен ее синтез. Сергей Петрович Боткин одним из первых в мире стал назначать салициловую кислоту при остром ревматизме. В 1897 г. молодой химик компании Bayer Феликс Хоффман синтезировал ацетилсалициловую кислоту. Он создал новое лекарственное средство по просьбе своего отца, который страдал ревматическим артритом и плохо переносил чрезвычайно горький экстракт коры ивы. Спустя 30 лет ацетилсалициловая кислота получила широкое распространение. Главный фармаколог компании Bayer Герман Дрессер предложил название аспирин*. Слово «аспирин» состоит из греческой приставки *a*, обозначающей отрицание, и латинского названия растений рода *Spirea*, содержащих салици-латы. Это указывает на синтетическое происхождение вещества. В 1950 г. аспирин* включен в книгу рекордов Гиннеса как самый популярный препарат. Ацетилсалициловая кислота оказывает слабое противовоспалительное действие, и в настоящее время ее применяют как антиагрегант.

В конце XIX в. были синтезированы и применены салициламид, антипирин, амидопирин и метамизол натрия (анальгин). С 1949 г. для лечения ревматического артрита стали использовать фенилбутазон. В 1963 г. в практику ревматологии был введен индометацин. Амидопирин исключен из списка лекарственных средств, так как в кишечнике он взаимодействует с нитрозаминами с образованием канцерогенных продуктов. Применение метамизола натрия ограничено из-за высокого риска миелотоксических побочных эффектов вплоть до агранулоцитоза.

Арсенал НПВС насчитывает около 30 лекарственных средств и более 300 созданных на их основе моно- и многокомпонентных препаратов (выпускают в таблетках, капсулах, суппозиториях, мазях, кремах, гелях, лосьонах, глазных каплях, растворах для инъекций).

Таблица 69.1. Нестероидные противовоспалительные средства

Лекарственное средство	Связь с белками плазмы, %	Период полужизни, ч	Активные метаболиты	Пути введения для резорбтивного действия	Побочные эффекты	
					ульцерогенное действие	гепатотоксично
Производные пиразолидиндиона						
Фенилбутазон	98-99	50-100	Оксифенилбутазон	Внутрь	++	+++
Производные индолуксусной кислоты						
Индометацин	90	6	-	Внутрь, ректально	++	+++
Производные фенилалкановых кислот						
Ацеклофенак	99	4	-	Внутрь	+	+
Диклофенак	99	2-3	-	Внутрь, ректально, внутримышечно	+	+

Ибупрофен	99	2-3	-	Внутрь, ректально	+	-
Кетопрофен	99	1,5	-	Внутрь, ректально, внутримышечно, внутривенно	++	+
Декскетопрофен	99	1,7	-	Внутрь, внутримышечно	+	-
Напроксен	99	12-15	-	Внутрь	+	++
Флурбипрофен	99	3-4	-	Внутрь	+	+
Оксиамы						
Лорноксикам	97	4	-	Внутрь, внутримышечно, внутривенно	+++	+
Мелоксикам	99	20	-	Внутрь, ректально, внутримышечно	+	-
Пироксикам	99	45	-	Внутрь, ректально		+++
Теноксикам	99	67	-	Внутрь, внутримышечно, внутривенно		++
Средства, содержащие сульфонамидную группу						
Нимесулид	99	2-3	Гидроксинимесулид	Внутрь		-
Целекоксиб	97	8-12	-	Внутрь		-
Эторикоксиб	92	22	-	Внутрь		-
Средства различного химического строения						
Кеторолак	99	4-6	-	Внутрь, внутримышечно, внутривенно		+++
Амтолметин гуацил	90	5	Толметин	Внутрь		+

Примечание: «+...+++» - степень выраженности эффекта; «-» - отсутствие активного метаболита или побочного эффекта.

НПВС классифицируют по химической структуре. Сведения о них представлены в табл. 69.1.

фармакологические эффекты и применение нестероидных противовоспалительных средств

Противовоспалительное действие

НПВС подавляют альтеративную и экссудативную фазы воспаления, слабее глюкокортикоидов уменьшают пролиферацию соединительной ткани. Большинство НПВС оказывают прямое влияние на

биохимические процессы в очаге воспаления. Проникновению препаратов в воспаленную ткань способствует повышенная проницаемость капилляров.

Уменьшение биосинтеза простагландинов. В 1971 г. профессор фармакологии Королевского колледжа хирургов в Лондоне Джон Роберт Вейн открыл, что НПВС обратимо или необратимо ингибируют ЦОГ различных тканей и таким образом уменьшают продукцию простагландинов. За исследования в области химии и биохимии простагландинов Вейн и шведские ученые Суне Бергстрем и Бенгт Самуэльсон в 1982 г. были удостоены Нобелевской премии.

Из фосфолипидов клеточных мембран под влиянием цитозольной фосфо-липазы A_2 освобождается арахидоновая кислота. В реакции, катализируемой ЦОГ, она подвергается окислению и циклизации с образованием нестабильных эндопероксидов (простагландинов G_2 , H_2). Сначала ЦОГ в бис-оксигеназной реакции превращает арахидоновую кислоту в простагландин G_2 , затем в пероксидазной реакции образуется простагландин H_2 . Изомеразы катализируют превращение эндопероксидов в стабильные простагландины (рис. 69.1).

Известно несколько изоферментов ЦОГ, кодируемых различными генами. ЦОГ-1 как структурный (конституциональный) фермент постоянно присутствует в ЭПР клеток (за исключением эритроцитов). Она участвует в продукции простагландинов, регулирующих физиологические процессы, - простагличина, тромбосана A_2 , гастропротективных простагландинов и простагландинов, повышающих почечный кровоток, клубочковую фильтрацию, экскрецию ионов и воды. Простагландины активируют метаболитные рецепторы, ассоциированные с G-белками (табл. 69.2).

ЦОГ-2 функционирует преимущественно в очаге воспаления. При воспалении ее активность возрастает в 10-80 раз, что втрое увеличивает содержание простагландинов. Индукторами ЦОГ-2 являются цитокины (интерлейкин-1, ФНО α), бактериальные липополисахариды, ингибиторами - глюкокортикоиды и интерлейкин-4.

Образуемые под влиянием ЦОГ-2 простагландины участвуют в развитии и прогрессировании острого и хронического воспаления. Простагландин E_2 расширяет артериолы и увеличивает приток крови в воспаленную ткань. Напротив, простагландин $F_{2\alpha}$ суживает вены и затрудняет отток крови. Под влиянием простагландинов расширяются капилляры, повышается их проницаемость, развивается экссудация. Кроме того, простагландины потенцируют действие

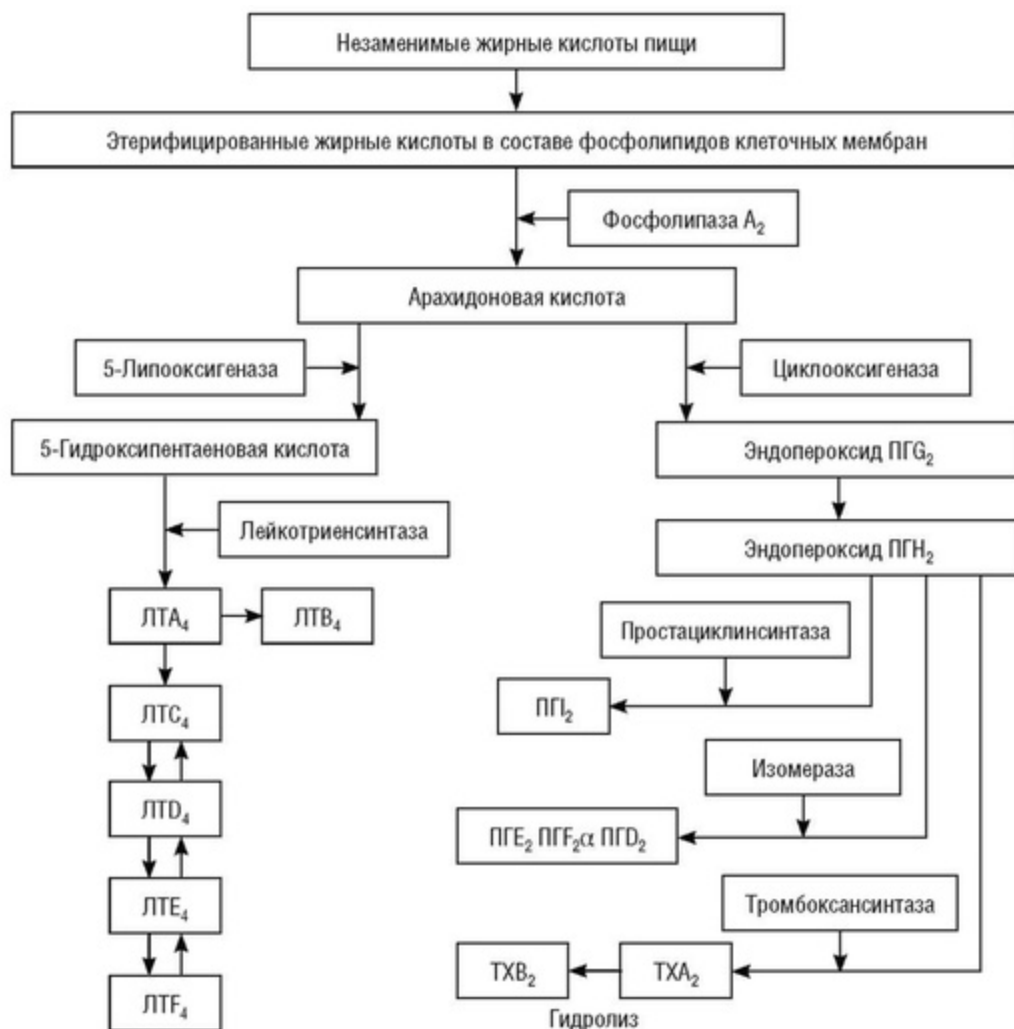


Рис. 69.1. Влияние нестероидных противовоспалительных средств на метаболизм арахидоновой кислоты: ЛТ - лейкотриены; ПГ - простагландины; ТХ - тромбоксан

других медиаторов воспаления - гистамина, серотонина, брадикинина, увеличивают выход протеолитических ферментов из лизосом, активируют ферменты резорбции костной ткани - коллагеназу и металлопротеиназы.

Противовоспалительный эффект НПВС обусловлен блокадой ЦОГ-2. Индекс ингибирования ЦОГ-1/ЦОГ-2 составляет для индометацина - 30, ди-клофенака - 2,2, теноксикама - 1,3, мелоксикама - 0,33, нимесулида - 0,2, целекоксиба и эторикоксиба - 0,001. Нестероидные противовоспалительные средства по степени селективного ингибирования изоферментов ЦОГ классифицируют на следующие группы:

- неселективные ингибиторы ЦОГ - большинство НПВС;
- преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 - мелоксикам, ни-месулид, ацеклофенак в малых дозах;

Таблица 69.2. Рецепторы и эффекты простагландинов и тромбоксана A_2

Зйкозаноиды	Рецептор	Тип G-белка	Зффекторный механизм	Зффекты
Простагландин E ₂	EP ₁	G _q	↑ концентрации ИФ ₃ и ДАГ	Сокращение мышц бронхов и желудочно-кишечного тракта, натрийуретический эффект, передача болевых потенциалов
	EP ₂	G _s	↑ концентрации цАМФ	Расслабление мышц бронхов и желудочно-кишечного тракта
	EP ₃	G _s , G _i , G _q	↑ или ↓ концентрации цАМФ ↑ концентрации ИФ ₃ и ДАГ	Сокращение мышц бронхов, матки, уменьшение секреции желудочного сока, повышение секреции нейтральной слизи в составе желудочного сока, нарушение липолиза, торможение выделения медиаторов в центральной нервной системе, натрийуретический и пирогенный эффекты
	EP ₄	G _s	↑ концентрации цАМФ	Расслабление гладких мышц
Простагландин F _{2α}	FP	G _q	↑ концентрации ИФ ₃ и ДАГ	Сужение сосудов, сокращение матки
Простагландин D ₂	DP	G _s	↑ концентрации цАМФ	Расширение сосудов, антиагрегантный эффект, расслабление матки и мышц желудочно-кишечного тракта
Простагландин (простагландин I ₂)	IP	G _s	↑ концентрации цАМФ	Расширение сосудов, антиагрегантный эффект
Тромбоксан A ₂	TP	G _q	↑ концентрации ИФ ₃ и ДАГ	Сужение сосудов, агрегация тромбоцитов

Примечание: ↑ — повышение; ↓ — уменьшение; ИФ₃ — инозитол-3-фосфат; ДАГ — диацилглицерол; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат.

- специфические ингибиторы ЦОГ-2 - целекоксиб, эторикоксиб («кок-сиб» от англ. cyclooxygenase).

Другие механизмы антиальтеративного и антиэкссудативного действия. НПВС

наряду с ингибированием ЦОГ и нарушением синтеза простагландинов обладают дополнительными механизмами противовоспалительного действия.

- Подавляют синтез и экспрессию молекул адгезии в эндотелии сосудов, нейтрофилах и макрофагах, нарушают хемотаксис и миграцию клеток в очаг воспаления.
- Ограничивают вход в лизосомы ионов кальция и ингибируют в лизосо-мальной мембране перекисное окисление липидов, уменьшают проницаемость мембраны лизосом, препятствуют выделению гидролитических ферментов - протеаз, липаз, фосфатаз, вызывающих тканевый некроз.
- Оказывают антиоксидантный эффект, так как тормозят образование эндопероксидов в циклооксигеназной реакции, фагоцитоз и выделение перекисных продуктов из нейтрофилов и макрофагов.
- Ингибируют ферменты, участвующие в биосинтезе гистамина, серотонина, брадикинина; препятствуют дегрануляции тучных клеток и выбросу их биологически активных веществ; конкурируют с гистамином и серотонином за связь с рецепторами.
- Нарушают энергетическое обеспечение хемотаксиса, фагоцитоза, синтеза медиаторов воспаления, пролиферации соединительной ткани. Подавляют гликолиз и аэробное дыхание, уменьшают

содержание коферментов дегидрогеназ, разобщают окисление и фосфорилирование, тормозят продукцию АТФ.

Влияние на пролиферативные процессы. НПВС тормозят пролиферацию соединительной ткани. Они ограничивают в очаге воспаления активность стимуляторов деления фибробластов (серотонина, брадикинина) и нарушают энергообеспечение пролиферативных процессов. В итоге уменьшают синтез коллагена и гликозаминогликанов. Умеренным антипролиферативным эффектом обладают индометацин, диклофенак, ацеклофенак, пироксикам, лор-ноксикам, мелоксикам, нимесулид, слабое влияние на фиброз оказывают фе-нилбутазон и ибупрофен.

Иммуотропное действие. НПВС ослабляют общую иммунологическую реактивность и угнетают специфические реакции на антигены.

Иммуотропное действие реализуется независимыми от простагландинов механизмами. Нестероидные противовоспалительные средства блокируют связывание арахидоновой кислоты с G-белками лейкоцитов, что нарушает их активацию и хемотаксис в зону воспаления, препятствуют активации ядерного фактора κB в Т-лимфоцитах. При низкой активности этого фактора уменьшается транскрипция генов, кодирующих синтез цитокинов (интерлейкинов-1, -6, -8, интерферона β , ФНО α), ревматоидного фактора, комплемента и молекул клеточной адгезии.

Показания к применению НПВС представлены в табл. 69.3.

Индометацин из-за высокой токсичности рекомендуют применять только для купирования острого приступа подагры и лечения серонегативной спондилоартропатии у молодых людей, неотягощенных факторами риска.

Таблица 69.3. Показания к применению нестероидных противовоспалительных средств

Группа заболеваний	Примеры заболеваний
Острые ревматические заболевания	Ревматизм, обострение остеоартроза
Хронические ревматические заболевания	Ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, остео-артроз
Поражение суставов при неревматических заболеваниях	Подагра, псевдоподагра, артрит при заболеваниях легких, сердечно-сосудистой
Другие заболевания	Плеврит, перикардит, узловатая эритема, незакрытый артериальный проток у новорожденных

Индометацин также вводят недоношенным детям для ускорения закрытия артериального протока. Это средство сильнее других НПВС подавляет синтез простагландинов в сосудах. В результате устраняется тормозящее влияние простагландинов на выделение из адренергических окончаний сосудосуживающего медиатора - норадреналина.

Анальгетическое действие

НПВС устраняют гипералгезию в очаге воспаления. Они подавляют синтез простагландинов и простациклина - факторов, потенцирующих болевое действие интерлейкина-1, ФНО α , гистамина, серотонина, брадикинина и ней-рокининов. НПВС также ограничивают экссудацию, что ослабляет сдавление болевых окончаний в воспаленных замкнутых полостях (суставах, мышцах, периодонте, мозговых оболочках). Таким образом, НПВС уменьшают поступление болевых потенциалов в ЦНС из зоны воспаления.

Липофильные, проникающие в ЦНС НПВС оказывают не только периферическое, но и центральное анальгетическое действие. Они уменьшают образование простагландина Е в структурах головного мозга, участвующих в проведении и восприятии боли. Потенцируют тормозящее влияние антиноцицептивной системы на болевые центры, так как стимулируют выделение эндорфинов и серотонина, препятствуют инактивации эндоканнабиноидов. Все НПВС в адекватных дозах оказывают примерно одинаковый анальгетический эффект.

Показания к применению НПВС как анальгетиков:

- ▶ боль в периоперационном периоде и послеоперационная боль;
- ▶ мышечно-скелетная боль при заболеваниях опорно-двигательного аппарата;
- ▶ болевой синдром при ушибах костей, суставов, растяжении и разрыве связок, трещинах костей и других незначительных травмах, в том числе спортивных;
- ▶ зубная и головная (включая мигрень) боль;
- ▶ невралгия, миозит простудной и травматической природы (применяют внутрь и местно в форме мази, геля, лосьона, крема);
- ▶ острый болевой синдром при спазмах внутренних органов и менструациях (вводят в комбинации со спазмолитическими средствами);
- ▶ боль при онкологических заболеваниях как компонент паллиативной терапии.

Жаропонижающее действие

НПВС нормализуют температуру тела при лихорадке, но не снижают нормальную температуру (гипотермию вызывают седативные антипсихотические средства).

Лихорадка - защитная реакция на инфекцию, воспаление, злокачественную опухоль. При лихорадке в центре терморегуляции гипоталамуса активируется ЦОГ-2 и повышается продукция простагландина E_2 . Этот про-стагландин увеличивает образование цАМФ, нарушает соотношение ионов натрия и кальция в нейронах. Функции центра теплопродукции преобладают

над деятельностью центра теплоотдачи. Активаторами ЦОГ-2 гипоталамуса служат пирогенные вещества - липополисахариды бактерий, интерлейкины-1, -6, ФНО α , интерфероны α и γ , поступающие из воспаленной ткани.

НПВС как ингибиторы ЦОГ-2 уменьшают в гипоталамусе синтез проста-гландина E_2 и таким образом восстанавливают равновесие центров теплопродукции и теплоотдачи. Они также повышают потоотделение и расширяют сосуды кожи.

Жаропонижающие средства (ибупрофен, напроксен) назначают при температуре тела 38,5-39 °С. Детям, страдающим сердечно-сосудистыми заболеваниями и склонным к судорогам, применение жаропонижающих средств показано при температуре 37,5-38 °С.

фармакокинетика нестероидных противовоспалительных средств

Большинство НПВС хорошо всасывается из пищеварительного тракта, 90-99% их молекул находится в плазме в связанной с альбуминами форме. Нестероидные противовоспалительные средства со свойствами кислот лучше проникают в очаг воспаления. Это обусловлено ацидозом в микроокружении воспаленной ткани и повышенной проницаемостью капилляров. Комплексы НПВС с альбуминами проходят через расширенные щели между эндотелием. При артрите в синовиальной жидкости возрастает содержание альбуминов, что увеличивает фиксацию препаратов.

Внутримышечные инъекции НПВС не имеют больших преимуществ перед приемом внутрь. Они необходимы, когда нужно ускорить развитие анальгезии. При выраженной боли рекомендуют вводить препарат внутримышечно 1-2 раза, затем переходить на прием внутрь. Введение в форме ректальных суппозиторий также не создает терапевтических преимуществ и не снижает риска гастроинтестинальных проблем.

Многие НПВС окисляются в печени изоферментом 2C9 цитохрома P450. При биотрансформации фенилбутазона, нимесулида и амтолметина гуацила образуются активные метаболиты. Метаболиты и неизмененные вещества выводятся с мочой и желчью.

побочные эффекты нестероидных

противовоспалительных средств

Больные хроническими заболеваниями вынуждены принимать НПВС в течение длительного времени - месяцы и даже годы. Естественно, вопросы безопасности противовоспалительной и анальгетической терапии чрезвычайно актуальны, тем более что поражение суставов и боль в спине - патология, с которой пациенты чаще всего обращаются к врачу.

Наиболее известный побочный эффект НПВС - повреждение желудочно-кишечного тракта. Нестероидные противовоспалительные средства уменьшают аппетит, вызывают изжогу, тошноту, эпигастральную боль, диарею.

Оказывают ulcerогенное действие - вызывают эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки с опасностью кровотечения и перфорации.

Ulcerогенный эффект НПВС обусловлен двумя независимыми механизмами: местным повреждением слизистой оболочки желудка и системным истощением цитопротективных простагландинов. Нестероидные противовоспалительные средства как слабые кислоты присутствуют в кислой среде желудочного сока в виде липофильных нейтральных молекул. Они медленно диффундируют в эпителий желудка и накапливаются в нейтральной среде цитоплазмы. Способствуют дезорганизации желудочного сурфактанта, нарушают в мембранах состав фосфолипидов, гликолипидов и гликопротеинов, разобщают окислительное фосфорилирование.

Еще большее значение в механизме ulcerогенеза имеет ингибирование ЦОГ-1 с уменьшением синтеза гастропротективных простагландинов. Непрерывное образование простагландинов является необходимым условием для обеспечения структурной целостности слизистой оболочки желудка и защиты против ulcerогенных и некротизирующих факторов.

В механизме ulcerогенного действия НПВС также имеет значение ингибирование NO-синтазы. NO наряду с простагландинами выполняет гастро-протективную функцию: повышает секрецию нейтральной слизи, улучшает кровоток, тормозит миграцию лейкоцитов, оказывает противовоспалительное и желчегонное действие, нормализует моторику пищеварительного тракта.

Ulcerогенным влиянием в разной степени обладают индометацин, фе-нилбутазон, пироксикам, кетопрофен, напроксен, лорноксикам, ацетилсалициловая кислота (аспириновые язвы желудка); более слабое повреждающее действие оказывают диклофенак, ибупрофен и ацеклофенак. Наиболее безопасные средства - ингибиторы ЦОГ-2 нимесулид, мелоксикам, целекоксиб и эторикоксиб. Целекоксиб и эторикоксиб вызывают язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки в 3-4 раза реже, чем диклофенак и ибу-профен, хотя и они могут повреждать слизистую оболочку. Допустим одновременный прием целекоксиба и в качестве антиагреганта ацетилсалициловой кислоты в малых дозах. Для уменьшения ulcerогенного эффекта НПВС применяют ингибиторы протонного насоса (омепразол, эзомепразол).

Неселективный ингибитор ЦОГ амтолметин гуацил повышает в желудке продукцию гастропротективных факторов - NO и кальцитонин-генсвязанного пептида. Амтолметин гуацил при участии ванилиновой группы активирует в слизистой оболочке желудка ванилоидные рецепторы, что сопровождается ростом экспрессии NO-синтазы и повышением образования NO. Амтолметин гуацил оказывает противовоспалительное, жаропонижающее, центральное и периферическое анальгетическое действие не слабее диклофенака, препятствует лейкоцитарной инфильтрации слизистой оболочки желудка, улучшает ее кровоснабжение. Амтолметин гуацил принимают внутрь натощак. В крови он гидролизуется эстеразой с образованием активного метаболита толметина и неактивных продуктов.

Нестероидные противовоспалительные средства могут вызывать энтеропатию с экссудацией белка и диapedезом эритроцитов. В эндотелии сосудов кишечника тормозится продукция простагландина и NO, нарушается микроцир-

куляция. В кишечную стенку через расширенные щели между энтероцитами внедряются бактерии, что вызывает хроническое воспаление.

Под влиянием НПВС в тонкой кишке появляются эрозии, язвы и множественные концентрические выпуклости слизистой оболочки, суживающие просвет («диафрагмы»). Опасность представляют массивное кровотечение из кишечника и его перфорация. Кровотечение осложняется

гипоальбуминемией и железо-дефицитной анемией. При введении НПВС в ректальных суппозиториях возможно развитие проктита, язв прямой кишки, осложненных кровотечением.

Нестероидные противовоспалительные средства не повышают или незначительно увеличивают риск артериальной гипертензии, сердечной недостаточности и инфаркта миокарда у больных без клинически выраженной патологии сердечно-сосудистой системы, но при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете дестабилизируют состояние. Нестероидные противовоспалительные средства нарушают катализируемый ЦОГ-1 синтез сосудорасширяющих и антиагрегантных факторов - простагландина E_2 и простациклина. При уменьшении содержания простагландинов ухудшаются почечный кровоток и фильтрация, усиливается реабсорбция ионов натрия и воды, активируется РАС, растет выделение норадреналина и эндотелина-1, тормозится продукция NO.

Нестероидные противовоспалительные средства ослабляют гипотензивное действие β -адреноблокаторов, иАПФ, блокаторов AT_1 -рецепторов, мочегонных средств, но не влияют на гипотензивный эффект блокаторов кальциевых каналов.

Серьезный побочный эффект НПВС - кровотечение, обусловленное их антиагрегантным и противосвертывающим действием. При приеме фенилбу-тазона и индометацина возможны носовое, легочное, желудочное, кишечное, маточное кровотечения. Менее опасны в этом плане производные фенилал-кановых кислот, оксикама и селективные ингибиторы ЦОГ-2. Риск кровотечения выше в послеоперационном периоде, у больных гемофилией, геморрагическим диатезом, при гиповитаминозе К и совместном приеме НПВС с антикоагулянтами.

Фенилбутазон и индометацин могут вызывать гематологические нарушения аутоиммунной природы - лейкопению до агранулоцитоза, апластиче-скую анемию, тромбоцитопению, панцитопению. Агранулоцитоз развивается как острая реакция в начале лечения, апластическая анемия возникает исподволь, при продолжительной терапии, чаще у женщин пожилого возраста.

При приеме неселективных ингибиторов ЦОГ у 10-30% больных возникает бронхоспазм неаллергической этиологии (НПВСили аспирин-индуци-рованное респираторное заболевание). Этот вариант бронхиальной астмы выделяют в отдельный фенотип. Первый симптом - полипозный риносинусит, затем присоединяются приступы удушья, одышка и эозинофилия. Пациенты с НПВС-индуцированным респираторным заболеванием часто поступают в реанимационное отделение по поводу астматического статуса, отека легких, остановки дыхания и шока. Более безопасны селективные ингибиторы ЦОГ-2 мелоксикам, нимесулид, целекоксиб и эторикоксиб.

НПВС шунтируют метаболизм арахидоновой кислоты в сторону большего образования лейкотриенов - подавляют синтез простагландинов

в циклооксигеназном каскаде арахидоновой кислоты и способствуют ее переходу на липооксигеназный путь метаболизма. Под влиянием 5-липооксиге-назы арахидоновая кислота преобразуется в цистеиниловые лейкотриены C_4 , D_4 , E_4 и F_4 , вызывающие бронхоспазм, избыточное выделение бронхиальной слизи, отек и клеточную инфильтрацию слизистой оболочки бронхов (см. рис. 69.1). Для лечения НПВС-индуцированного респираторного заболевания назначают антагонист рецепторов лейкотриенов - монтелукаст.

НПВС, подавляя синтез простагландина E_2 и простациклина, могут ухудшать почечный кровоток и фильтрацию. Они также повышают секрецию ва-зопрессина (АДГ) и альдостерона. Наиболее частое проявление нефротоксич-ности - задержка натрия и воды с развитием отеков и ростом АД. В тяжелых случаях присоединяются мембранозная нефропатия и интерстициальный нефрит, развивается острая почечная недостаточность. При длительном приеме НПВС создают опасность хронического поражения почек, получившего название «анальгетическая нефропатия». Для этой патологии характерны прогрессирующее течение, двусторонняя атрофия почек, некроз и кальцифика-ция почечных сосочков, инфекции и опухоли мочевыводящих путей.

НПВС (диклофенак, нимесулид) обладают гепатотоксичностью, хотя редко вызывают острый гепатит и печеночную недостаточность. Они ухудшают микроциркуляцию в печени, разобщают окислительное фосфорилирование. При энтеропатии в печень поступают бактериальные токсины и цитокины.

Индометацин и кеторолак у 1% больных вызывают неврологические и психические расстройства: головокружение, шум в ушах, ухудшение слуха и зрения, головную боль, одышку, психоз, судороги, сосудистый коллапс, дегидратацию, дыхательный алкалоз в сочетании с метаболическим ацидозом. Головокружение и глухота обусловлены ростом давления в лабиринте, повреждением клеток улитки и спазмом микрососудов внутреннего уха. Ибупро-фен в больших дозах иногда вызывает асептический менингит и токсическую амблиопию (ухудшение зрения).

Наконец, НПВС замедляют заживление переломов, провоцируют у чувствительных пациентов фотодерматоз и аллергические реакции в виде различных сыпей, отека Квинке, токсического эпидермального некролиза (синдрома Лайелла), диффузной интерстициальной пневмонии. Неселективные ингибиторы ЦОГ нарушают образование хрящевого матрикса.

Нестероидные противовоспалительные средства, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, противопоказаны при язвенной болезни, бронхиальной астме, склонности к кровотечению, почечной недостаточности, заболеваниях печени, после аортокоронарного шунтирования. При приеме во время беременности они создают опасность раннего закрытия артериального протока, хромосомных aberrаций и кровотечения у плода. На период лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Кроме того, индометацин не применяют при эпилепсии, паркинсонизме, психических расстройствах; индометацин и фенилбутазон - при нарушении кроветворения, сердечной недостаточности; ибупрофен - при патологии зрительного нерва.

ПРОТИВОПОДАГРИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Подагра (от греч. *podagra* - капкан, ломота, слабость в ногах; *pus, podos* - нога, стопа, *agra* - захват, приступ) - хроническое рецидивирующее заболевание с суставными манифестациями, вызванное повышенным содержанием мочевой кислоты в крови (гиперурикемия). Возникает у людей с избыточной продукцией и уменьшенной экскрецией мочевой кислоты. Острый приступ подагры развивается как воспалительная реакция в тканях суставов в ответ на отложение кристаллов моноурата натрия.

Подагрой болеют только люди, так как в организме человека мочевая кислота - конечный продукт сложной цепи преобразований в обмене пуринов. У других млекопитающих функционирует фермент уратоксидаза (уриказа), превращающий мочевую кислоту в растворимый аллантаин, легко выводимый с мочой.

Мочевая кислота фильтруется в почечных клубочках и секретируется в проксимальных извитых канальцах, 80% молекул реабсорбируется. В реабсорбции участвует транспортер анионов URAT1 апикальной мембраны нефроцитов. Он переносит мочевую кислоту в нефроциты в обмен на выведение органических и неорганических анионов в мочу. Мочевая кислота реабсорбируется также с помощью транспортера/канала галактина-9 и потенциалзависимого транспортера OATV1. В транспорте мочевой кислоты через базолатеральную мембрану участвуют транспортеры анионов OAT1 и OAT3.

При подагре в воспаленных суставах (в 50-60% случаев поражается первый плюсне-фаланговый сустав) синовиоциты макрофагального типа окружают и фагоцитируют кристаллы моноурата натрия, выделяют простагландины, хе-моаттрактанты, кальцийсвязывающие белки кальгранулины и цитокины - интерлейкины-1, -6, -8, ФНОα. Провоспалительные агенты вызывают приток в полость сустава нейтрофилов, дополнительно фагоцитирующих кристаллы моноурата натрия. Клетки синовиальной оболочки и нейтрофилы выделяют лактат, создающий кислую среду. При ацидозе кристаллизация мочевой кислоты усиливается.

Нередко возникает уратная нефропатия с отложением мочевой кислоты в паренхиме почек. При хронической форме подагры в костях и мягких тканях накапливаются внесуставные кристаллические отложения (тофусы), разрушается суставной хрящ, активируются остеокласты, вызывающие резорбцию костей.

Больным подагрой необходимо придерживаться здорового образа жизни, снизить массу тела, регулярно выполнять физические упражнения, отказаться от курения, употребления алкоголя и подслащенных сахаром напитков.

Таблица 70.1. Противоподагрические средства

Группа противовоспалительных средств	Показания к применению
	купирование острого приступа подагры
Противовоспалительные средства	Диклофенак, ацеклофенак, лорно-ксикам, индометацин, препараты глюкокортикоидов
Иммуноотропные средства	Канакинумаб
Средства, тормозящие образование мочевой кислоты	-

Из рациона желательно исключить мясо, грибы, бобовые и другие продукты, богатые пуринами. Полезно обильное питье (по 1-2 л/сут), в том числе столовой минеральной воды.

Подагра в каждом ее периоде требует адекватного и целенаправленного лечения (табл. 70.1). Противоподагрические средства назначают больным подагрой для купирования артрита и в межприступном периоде.

Одним из первых средств для лечения подагры был колхицин - алкалоид клуб-некорневищ безвременника осеннего (*Colchicum autumnale*), производное фенан-трена. В нейтрофилах и других клетках воспалительного инфильтрата он связывает β -тубулин и во время митоза деполимеризует нити веретена. Нарушает миграцию нейтрофилов в очаг воспаления, тормозит их фагоцитарную функцию, продукцию лактата, выделение хемоаттрактантов и протеолитических ферментов, нормализует pH в тканях суставов. Колихицин перестали применять из-за выраженного токсического действия.

НПВС при подагрическом артрите тормозят синтез простагландинов и цитокинов, уменьшают миграцию нейтрофилов и их взаимодействие с эндотелием сосудов. Предпочитают препараты с коротким периодом полувыведения (диклофенак, ацеклофенак, лорноксикам), меньше повреждающие почки. При тяжелых приступах подагры назначают индометацин.

Канакинумаб представляет собой рекомбинантное полностью человеческое моноклональное антитело IgG/к изотипа к интерлейкину-1 β . В воспаленных суставах интерлейкин-1 β активируется при участии Toll-подобных рецепторов макрофагов, белка криопирин и каспазы-1, вызывает миграцию нейтрофилов и выделение цитокинов. Канакинумаб образует с интерлейкином-1 β неактивный комплекс и препятствует его провоспалительным эффектам. Вводят подкожно при остром подагрическом артрите и для превентивной терапии. Биодоступность - 65%, период полувыведения - 26 сут. Максимальная концентрация в плазме устанавливается через 7 сут, но приступ подагры купируется через 6-72 ч. Побочное действие: головокружение, назофарингит, бронхит, пневмония, инфекции мочевыводящих путей, гастроэнтерит.

Аллопуринол как структурный аналог гипоксантина нарушает конечный этап биосинтеза мочевой кислоты - окисление метаболита пуринов гипо-

ксантина в ксантин и затем ксантина в мочевую кислоту. Эти реакции катализирует ксантиноксидаза. Аллопуринол и его активный метаболит аллоксантин (оксипуринол) ингибируют восстановленную форму ксантиноксидазы, присоединяясь к ее молибден-птеринового активному центру. Окисленная форма нечувствительна к аллопуринолу. В малой дозе аллопуринол является субстратом и конкурентным ингибитором, в большой дозе блокирует фермент неконкурентно. Неконкурентный ингибитор аллоксантин образуется под влиянием ксантиноксидазы.

При лечении аллопуринолом уменьшаются концентрация мочевой кислоты в крови и ее почечная экскреция, выводятся растворимые в воде гипоксантин и ксантин. Рассасываются кристаллы

моноурата натрия в тканях суставов, не образуются уратные камни в почках. В начале лечения возможно обострение подагрического артрита из-за мобилизации тканевых ресурсов мочевой кислоты. Максимальный лечебный эффект развивается через 2 нед. У пациентов с очень высокой гиперурикемией создается опасность образования ксан-тиновых депозитов в тканях и почечных камней. Для профилактики этого побочного эффекта полезно обильное щелочное питье. Аллопуринол улучшает функции эндотелия и оказывает антиоксидантное действие.

Аллопуринол быстро всасывается при приеме внутрь, не связывается с белками плазмы, распределяется во всех тканях (концентрация в головном мозге составляет одну треть содержания в плазме), 10-30% дозы выводится с мочой в неизмененном виде. Аллоксантин медленно фильтруется в клубочках и се-кретируется. Период полуэлиминации аллопуринола составляет 2-3 ч, алло-ксантина - 18-30 ч.

Аллопуринол назначают внутрь для профилактики приступов тяжелой хронической подагры пациентам с отложением кристаллов в суставах, тофусами, уратными камнями в почках, нефропатией. Его применяют также при заболеваниях крови, химиотерапии и лучевой терапии лейкозов, лимфом и других злокачественных опухолей, чтобы уменьшить гиперурикемию и риск образования уратных камней в почках. Лечение начинают с назначения аллопури-нола в малой дозе, дозу постепенно титруют до оптимальной, позволяющей достигнуть целевого уровня мочевой кислоты. Индивидуальный подбор дозы особенно необходим у больных с нарушенной функцией почек.

У 5-20% пациентов аллопуринол вызывает головную боль, кожные аллергические реакции (зуд, крапивницу, сыпь) и диспепсические расстройства. При заболеваниях почек и совместном приеме с гидрохлоротиазидом может вызывать дерматит, эозинофильный лейкоцитоз, апластическую анемию, почечную недостаточность, повышает активность аминотрансфераз в крови. При развитии выраженных побочных эффектов прием аллопуринола прекращают, хотя его резкая отмена может через 3-4 сут спровоцировать рецидив артрита.

Аллопуринол как ингибитор ксантиноксидазы нарушает метаболизм мер-каптопурина и азатиоприна. Дозы этих противоопухолевых средств и иммуно-депрессантов уменьшают на 1/4-1/3. Аллопуринол задерживает инактивацию циклофосамида, антикоагулянтов непрямого действия, активного метаболита теофиллина - 1-метилксантина.

Непуриновый ингибитор ксантиноксидазы **фебуксостат** селективно и стойко блокирует восстановленную и окисленную формы ксантиноксидазы. Он заполняет узкие каналы фермента, ведущие к молибденовому центру.

Биодоступность фебуксостата после приема внутрь - 84%, связь с альбуминами плазмы - 99%. Основная часть дозы подвергается глюкуронирова-нию. Конъюгаты выводятся с мочой. Период полуэлиминации колеблется от 4 до 18 ч.

Фебуксостат применяют при подагре в межприступном периоде. Изредка он вызывает головную боль, транзиторные нарушения функций печени и диспепсию.

ГИСТАМИН И АНТИГИСТАМИННЫЕ СРЕДСТВА

гистамин

Гистамин (от греч. *hystos* - ткань) - биогенный амин, состоит из имида-зольного кольца, соединенного с аминоксигруппой мостиком из двух метиле-новых групп. Молекула гистамина гидрофильна. Он присутствует в организме животных, растениях, синтезируется бактериями, в том числе микробиотой человека. Является компонентом ядов животного и растительного происхождения.

Гистамин впервые был выделен из спорыньи, где образуется под влиянием бактерий. В начале XX в. Г. Дейл и П. Лейдло установили, что гистамин вызывает сокращение гладких мышц внутренних органов и расширяет сосуды. Симптомы отравления гистамином похожи на клиническую картину аллергической реакции немедленного типа.

Гистамин медленно синтезируется из аминокислоты гистидина в тучных клетках (их много в коже, слизистой оболочке бронхов и кишечника) и базофилах крови. Декарбоксилирование гистидина

катализирует гистидиндекарбоксилаза. Гистамин депонирован в секреторных гранулах в связи с отрицательно заряженными гепарином и хондроитина сульфатом. Выделяется при повреждении тканей и в ответ на реакцию антиген-антитело. Инактивируется гистамин-N-метилтрансферазой и диаминооксидазой (гистаминазой), метаболиты выводятся с мочой. Гистамин также образуется в нейронах ЦНС, клетках эпидермиса и слизистой оболочки желудка. В этих клетках он не накапливается и постоянно выделяется.

Гистамин активирует метаботропные рецепторы, ассоциированные с G-белками (табл. 71.1). При активации H_1 -рецепторов повышается активность фосфолипазы C, ускоряется гидролиз фосфатидилинозитолдифосфата клеточных мембран, образуются вторичные мессенджеры - IP_3 и ДАГ. В гладких мышцах бронхов и кишечника IP_3 вызывает быстрый выход Ca^{2+} из депо саркоплазматического ретикулума. Ионы кальция повышают активность кальций-кальмодулинзависимой киназы легких цепей миозина, фосфо-рилированные легкие цепи миозина взаимодействуют с актином, образуется актомиозин, вызывающий сокращение.

В эндотелии сосудов при действии гистамина на H_1 -рецепторы увеличивается количество свободных ионов кальция, активирующих фосфолипазу A_2 и совместно с ДАГ - протеинкиназу C. Фосфолипаза A_2 способствует образованию NO и простациклина. Оксид азота поступает в гладкие мышцы, активирует цитозольную гуанилатциклазу и повышает продукцию цГМФ. Простациклин при участии IP -рецепторов увеличивает образование цАМФ.

Таблица 71.1. Локализация и функции H-рецепторов

Рецепторы	Эффекторный механизм	Локализация	Функции
H-рецепторы	Активация фосфолипазы C при участии $G_{q/11}$ -белка, продукция инозитол-3-фосфата и диацилглицерола	Центральная нервная система, наибольшее количество в гипоталамусе	Поддержание бодрствования, регуляция температуры тела, артериального давления
		Нервные окончания	Деполаризация
		Атриовентрикулярный узел сердца	Замедление проведения потенциалов действия
		Эндотелий	Образование оксида азота и простациклина в посткапиллярных венах, расширение мембранной проницаемости сосудов для воды и белков, стимуляция молекул клеточной адгезии (P-селектина)
		Гладкие мышцы сосудов	Расслабление, быстрое и кратковременное
		Гладкие мышцы бронхов и кишечника	Спазм бронхов, повышение тонуса и усиление сокращений
H_2 -рецепторы	Активация аденилатциклазы при участии G_s -белка, повышение синтеза циклического аденозинмонофосфата	Центральная нервная система	Сонливость
		Сердце	Ускорение спонтанной диастолической деполяризации, повышение частоты сердечных сокращений желудочков
		Гладкие мышцы сосудов	Расслабление, длительное расширение артерий
		Обкладочные клетки желез желудка	Секреция хлористоводородной кислоты

H ₃ -рецепторы	Ингибирование аденилатциклазы при участии G-белка, уменьшение синтеза циклического аденозинмо-нофосфата	Пресинаптическая мембрана синапсов центральной нервной системы	Торможение выделения гистамина, ацетилсеротонина
		Окончания адренергических волокон	Торможение выделения норадреналина, расширение сосудов

Под влиянием циклических нуклеотидов сосуды быстро и кратковременно расширяются.

Гистамин увеличивает проницаемость мелких сосудов, вызывает выход в межклеточное пространство воды и белков, активирует на эндотелии молекулы клеточной адгезии, что сопровождается миграцией лейкоцитов.

Гистамин является медиатором ЦНС, при участии H₁-рецепторов поддерживает бодрствование, регулирует эмоции, память, восприятие боли, температуру тела, АД, пищевое и питьевое поведение. H₁-рецепторы опосредуют раздражающее действие гистамина на чувствительные нервные окончания.

При активации H₂-рецепторов аденилатциклаза катализирует образование цАМФ. Этот циклический нуклеотид расширяет сосуды, увеличивает секрецию хлороводородной кислоты обкладочными клетками желез желудка. H₁-рецепторы более чувствительны к действию гистамина, чем H₂-рецепторы.

Пресинаптические H₃-рецепторы тормозят выделение гистамина и других нейромедиаторов.

Препарат гистамина - **бетагистин** - является частичным агонистом H₁-рецепторов и антагонистом H₃-рецепторов. Он блокирует тормозящие пре-синаптические H₃-рецепторы и повышает выделение гистамина из аксонов гистаминергических нейронов. Расширяет сосуды головного мозга, улучшает кровоснабжение внутреннего уха, тормозит генерацию потенциалов действия в вестибулярных центрах, ослабляет головокружение.

При приеме внутрь бетагистин полностью всасывается из тонкой кишки и быстро превращается в неактивный метаболит - 2-пиридилуксусную кислоту. Она выводится почками с периодом полуэлиминации 3,5 ч. Бетагистин применяют при головокружении вестибулярной этиологии и синдроме Меньера (головокружение, тошнота, рвота, шум в ушах, нарушение слуха). Бетагистин может вызывать головную боль, диспепсические расстройства, кожный зуд, сыпь. Его с осторожностью назначают при сопутствующих бронхиальной астме, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также при беременности.

антигистаминные средства **Блокаторы H₁-рецепторов**

Антигистаминные средства, блокируя H₁-рецепторы, препятствуют эффектам гистамина: нормализуют тонус и проницаемость мелких сосудов, расширяют бронхи, расслабляют гладкие мышцы кишечника и тормозят его перистальтику. Ослабляют зуд, гиперемию и отек кожи, вызванные подкожной инъекцией гистамина. Уменьшают выделение интерлейкинов-4, -6, -8, -13, продукцию простагландина D₂, лейкотриена C₄, молекул адгезии нейтрофилов и эозинофилов.

Аффинитет антигистаминных средств к H₁-рецепторам ниже, чем у гистамина, поэтому они не вытесняют гистамин, связанный с рецептором, блокируют только свободные рецепторы и препятствуют их активации гистамином.

Наиболее эффективны для предупреждения аллергических реакций немедленного типа.

Антигистаминные средства применяют при аллергическом конъюнктивите, рините, хронической крапивнице, сенной лихорадке, зудящих дерматозах, экземе, сывороточной болезни, аллергии на укусы насекомых и холод, в комплексной терапии анафилактического шока и отека Квинке. Они малоэффективны при бронхиальной астме, в патогенезе которой наряду с гистамином участвуют другие медиаторы аллергии и воспаления. За создание первых анти-гистаминных средств итальянский фармаколог Даниэле Бове в 1957 г. был удостоен Нобелевской премии.

Блокаторы H₁-рецепторов подразделяют на три генерации (табл. 71.2).

Антигистаминные средства I генерации называют седативными по доминирующему побочному эффекту. Они хорошо проникают через ГЭБ (исключение составляет мебгидролин). Дифенгидрамин, прометазин и хло-ропирамин оказывают выраженное седативное, даже снотворное влияние. Потенцируют эффекты лекарственных средств, угнетающих ЦНС, оказывают противорвотное действие, ослабляют симптомы укачивания. Блокируют м-холинорецепторы, проявляют свойства местных анестетиков. Седативный эффект обусловлен блокадой H₁-рецепторов и м-холинорецепторов ретикулярной формации ствола головного мозга, противорвотный - блокадой этих рецепторов в триггерной зоне рвотного центра и ядре солитарного тракта блуждающего нерва.

Дифенгидрамин блокирует симпатические ганглии, прометазин - α-адренорецепторы сосудов, поэтому эти средства могут уменьшать АД по ортостатическому типу. Прометазин незначительно снижает температуру тела.

Клемастин, хифенадин и секифенадин слабо угнетают ЦНС и умеренно блокируют м-холинорецепторы. Хифенадин и секифенадин блокируют также 5-HT₁-рецепторы и ускоряют инактивацию гистамина диаминок-сидазой. Мебгидролин не оказывает седативного действия и не влияет на м-холинорецепторы. При длительном приеме к антигистаминным средствам I генерации развивается привыкание.

Побочное действие блокаторов H₁-рецепторов I генерации с седативным и м-холиноблокирующим эффектами: головная боль, головокружение, сонливость, нарушение координации движений, ослабление внимания, замедление психических реакций, ухудшение зрения, шум в ушах, тахикардия, экстрасистолия, снижение АД, сухость слизистых оболочек, анорексия, тошнота, рвота, диарея или запор, абдоминальная боль, задержка мочеиспускания. Противопоказаны при эпилепсии, закрытоугольной глаукоме, стенозирующей язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, стенозе шейки мочевого пузыря, детям до 14 лет. Средства I генерации (кроме мебгидролина) запрещено принимать в период выполнения работ, требующих повышенного внимания и скорости реакций. Назначение при беременности оправдано, если польза для матери выше потенциального риска для плода. На время лечения прекращают грудное вскармливание.

Таблица 71.2. Антигистаминные средства

Антигистаминные средства	Химическое строение	Пути введения	Биодоступность, %	Продолжительность действия, ч	Пути элиминации
<i>I генерация</i>					
Дифенгидрамин	Этаноламин	Внутрь, внутримышечно, внутривенно, в глазных каплях	50	4-6	В печени конъюгируется с глюкурономидом
Клемастин	Этаноламин	Внутрь, внутримышечно, внутривенно	98	12	В печени преобразуется и выводится с мочой
Мебгидролин	Альфакарболин	Внутрь	40-60	24-48	В печени метаболиты выводятся с мочой
Прометазин	Фенотиазин	Внутрь, внутримышечно, внутривенно	60-70	4-6	В печени преобразуется в деметилпрометазин, который выводится с мочой в меньшей степени
Хлоропирамин	Этилендиамин	Внутрь, внутримышечно, внутривенно	90	3-5	В печени преобразуется и выводится с мочой

Сехифенадин	Хинуклидин	Внутрь	80	12	В печени окисляется с желчью и метаболитов
Хифенадин	Хинуклидин	Внутрь, внутримышечно	45	12	В печени пр... выводится с
II генерация					
Лоратадин	Циклический пиперидин	Внутрь	80	12-24	В печени окисляется в активный метаболит, выводится с мочой

Окончание табл. 71.2

Антигистаминные средства	Химическое строение	Пути введения	Биодоступность, %	Продолжительность действия, ч	Пути элиминации
Цетиризин	Пиперазин	Внутрь	90	12-24	В печени окисляется в реактивный метаболит, выводится с мочой
Эбастин	Пиперазин	Внутрь	90	48-72	В печени превращается в активный метаболит, выводится с мочой в виде глюкуронида
III генерация					
Дезлоратадин	Циклический пиперидин	Внутрь	90	24	В печени окисляется в неактивный метаболит, выводится с мочой
Левосетиризин	Пиперазин	Внутрь	95	24	В печени окисляется в реактивный метаболит, конъюгирует с желчью (в неизменном виде)
Фексофенадин	Пиперидин	Внутрь	95	12-24	Выводится в неизменном виде

Антигистаминные средства II генерации создают низкую концентрацию в ЦНС, так как плохо проникают через ГЭБ и удаляются из головного мозга гликопротеином Р астроглии. Они оказывают слабое седативное действие, не блокируют м-холинорецепторы. Изредка вызывают головную боль и повышают аппетит. Противопоказаны при заболеваниях почек, печени, беременности, детям.

Антигистаминные средства III генерации являются активными метаболитами или оптическими изомерами средств II генерации. Дезлоратадин представляет собой активный метаболит лоратадина, фексофенадин - терфенади-на¹, левоцетиризин - R-энантиомер цетиризина. Они эффективнее средств I-II генераций ослабляют действие гистамина, имеют длительный период полуэлиминации. Не угнетают ЦНС, лишены кардиотоксичности.

Антигистаминные средства II генерации азеластин, диметинден и средство III генерации левокабастин применяют местно при аллергических конъюнктивите и рините.

Лекарственные средства, уменьшающие выделение гистамина из тучных клеток

Выделение гистамина и других медиаторов аллергии и воспаления из тучных клеток тормозят кромоглициевая кислота, кетотифен, препараты глюко-кортикоидов, β_2 -адреномиметики, ксантины.

Кромоглициевая кислота - производное фуранохроманона келлина, содержащегося в плодах средиземноморского растения виснага морковевидная (*Visnaga daucoides*). Келлин применяли при спазме бронхов, стенокардии, спастических состояниях пищеварительного тракта. Он вызывает выраженную тошноту и в настоящее время не используется.

Кромоглициевая кислота в тучных клетках блокирует хлорные каналы, уменьшает удаление ионов хлора, препятствует развитию деполяризации и входу ионов кальция. Устраняет стимулирующее влияние Ca^{2+} на выделение из сенсibilизированных тучных клеток гистамина, протеаз, лейкотриенов, простагландинов, ФАТ и других медиаторов аллергии и воспаления. Препятствует миграции нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов в очаг воспаления. При приеме кромоглициевой кислоты внутрь из кишечника всасывается 1% дозы, при ингаляционном введении со слизистой оболочки бронхов всасывается 10% дозы.

Кромоглициевую кислоту принимают внутрь при пищевой аллергии (уменьшает всасывание аллергенов) и совместно с препаратами глюкокортикоидов или сульфасалазином при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона. Применяют в глазных каплях при аллергическом конъюнктивите, назальных каплях и спреях при аллергическом рините, вводят ингаляционно в аэрозоле для превентивной терапии бронхиальной астмы. Кромоглициевая кислота может вызывать боль в суставах и диспепсические расстройства, при

¹ Терфенадин не применяют, так как он может удлинять интервал Q-T на ЭКГ и вызывать желудочковую тахикардию типа «пируэт».

ингаляционном введении - сухость во рту, раздражение верхних дыхательных путей, кашель, хриплый голос.

Производное циклогептатиофенона **кетотифен** ингибирует фосфодиэстеразу и вызывает накопление цАМФ. Уменьшает выделение факторов аллергии и воспаления из тучных клеток, блокирует H_1 -рецепторы. При приеме внутрь полностью всасывается из кишечника, половина дозы подвергается пресистемной элиминации. Связь с белками плазмы - 75%. В печени деметилируется в активный норкетотифен и преобразуется в неактивные метаболиты, экскретируемые с мочой. Период полуэлиминации - 3-5 ч. Применяют для профилактики спазма бронхов при бронхиальной астме и аллергическом бронхите. Назначают при сенной лихорадке, крапивнице, аллергическом рините, дерматите. Кетотифен может замедлять психомоторные реакции, вызывать сонливость и сухость во рту.

Лекарственные средства, стабилизирующие мембраны тучных клеток, противопоказаны в I триместре беременности, при грудном вскармливании, маленьким детям.

Глава 72 ИММУНОСТИМУЛЯТОРЫ

Стимуляторы иммунитета применяют при иммунодефицитных состояниях, хронических рецидивирующих бактериальных, вирусных и грибковых инфекциях, аллергических заболеваниях, злокачественных опухолях, угнетении кроветворения, для стимуляции заживления ран.

стимуляторы синтеза нуклеиновых кислот и регенерации

Метилурацил* (диоксометилтетрагидропиримидин) деметилируется в урацил, который затем преобразуется в тимин и цитозин. Эти пиримидиновые основания включаются в ДНК и РНК. Метилурацил* улучшает пролиферацию клеток, способствует заживлению ран, язв, ожогов, активизирует продукцию лейкоцитов и эритроцитов в костном мозге, оказывает противовоспалительное действие, повышает устойчивость организма к потере крови и гипоксии. Как иммуностимулятор увеличивает количество Т- и В-лимфоцитов, синтез антител и интерферонов. В макрофагах повышает активность сукцинатдегидрогеназы и Г-6-ФД, улучшает энергообеспечение фагоцитоза.

Метилурацил* принимают внутрь при легких формах лейкопении, анемии, тромбоцитопении, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гепатите, панкреатите, переломах костей. Наносят на раны, трофические язвы, пролежни, область ожога и фотодерматоза. Вводят ректально при язвенном колите. Комбинируют с противомикробными средствами, чтобы предотвратить развитие

инфекционных осложнений. Противопоказан при лейкозах, злокачественных опухолях костного мозга, детям до 3 лет.

Дезоксирибонуклеат натрия активирует Т-лимфоциты-хелперы, В-лимфоциты, макрофаги, усиливает губительное действие естественных киллеров на клетки, инфицированные бактериями и вирусами. Стимулирует синтез нуклеиновых кислот, регенерацию тканей, продукцию лейкоцитов и тромбоцитов в костном мозге, улучшает дренажную функцию лимфатической системы. Усиливает сокращения сердца, оказывает кардиопротективное действие.

После внутримышечной инъекции создает высокую концентрацию в костном мозге, тимусе, лимфатических узлах, селезенке. Проникает через ГЭБ. Выводится с мочой в виде неактивных метаболитов. Период полуэлиминации - около 72 ч. Применяют при радиационном угнетении кроветворения, ожоговой болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ИБС, облитерирующих заболеваниях сосудов, ревматоидном артрите, для

коррекции нарушений кроветворения и депрессии иммунитета, вызванных терапией злокачественных опухолей. Вводят совместно с противомикробными средствами при стоматологических, гинекологических и урологических инфекциях, туберкулезе. Может вызывать гипергликемию.

Дезоксирибонуклеат натрия применяют в назальных каплях при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), для полоскания полости рта при стоматите, гингивите, орошают влагалище и шейку матки при гинекологических заболеваниях, вводят в микроклизме при геморрое, наносят на раны, язвы, ожоговую поверхность. При местном применении вызывает анестезию.

стимуляторы т-клеточного звена иммунитета

Тимуса экстракт (тималин*, тактивин*) - полипептиды, выделенные из тимуса телят. Активирует пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов CD3 - предшественников Т-лимфоцитов-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров, восстанавливает нормальное соотношение Т- и В-лимфоцитов, усиливает фагоцитоз, синтез интерлейкина-2 и интерферонов, улучшает кроветворение и регенерацию тканей. Тималин* вводят внутримышечно, тактивин* - подкожно при иммунодефицитных состояниях с преимущественным поражением Т-системы иммунитета (хронической гнойной инфекции, бактериальных и вирусных заболеваниях, лучевой терапии и химиотерапии злокачественных опухолей, патологии тимуса).

Аффинолейкин* - комплекс белков с молекулярной массой 5-8 кДа, выделенных из Т-лимфоцитов крови здоровых доноров, содержит антигенспецифические цитокины. Связывает антигены вирусов простого герпеса, гепатита С, стафилококков, стрептококков, микобактерии туберкулеза, коринебактерии дифтерии, дрожжеподобных грибов и других микроорганизмов. Вводят подкожно взрослым и детям старше 2 лет при атопическом дерматите, рецидивирующем офтальмогерпесе, псориазе. Может повышать температуру тела.

Синтетический пептид **альфа-глутамил-триптофан** активирует рецепторы Т-лимфоцитов-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов. Под влиянием пептидаз крови преобразуется в L-глутаминовую кислоту и L-триптофан, которые включаются в синтез белка. Вводят внутримышечно, применяют в назальных каплях и наносят на кожу в форме крема при бактериальных и вирусных инфекциях у больных с ослабленным иммунитетом.

стимуляторы в-клеточного звена иммунитета

Пирогенал* - липополисахарид, выделенный из клеток *Salmonella typhi*. Активирует пролиферацию В-лимфоцитов и их трансформацию в плазматические клетки, усиливает синтез антител против Т-независимых антигенов. В макрофагах повышает выделение лизосомальных гидролаз и завершенность фагоцитоза. Увеличивает продукцию интерлейкинов-1, -2, ФНОα, интерферонов, лизоцима, комплемента.

Тормозит пролиферацию фибробластов и образование коллагеновых волокон, препятствует облитерации сосудов и развитию фиброза органов, способствует рассасыванию рубцов и спаек, ускоряет эпителизацию. В ЦНС уменьшает глияльную воспалительную реакцию. Повышает продукцию АКТГ и глюкокортикоидов. Активирует центр теплопродукции в гипоталамусе и повышает температуру тела до 37,5 °С.

После внутримышечной инъекции 85-90% дозы пирогенала* фиксируется на мембране циркулирующих лейкоцитов, 5% - на мембране эритроцитов, 10% остается в плазме. В течение 45-90 мин развивается лейкопения, затем она сменяется лейкоцитозом на 24-48 ч. Выводится с мочой. Применяют в хирургии для рассасывания рубцов и спаек, при травмах нервной системы, туберкулезе, хронических гинекологических и урологических заболеваниях, заболеваниях глаз.

Гипертермия, вызываемая пирогеналом*, может сопровождаться ознобом и головной болью в течение 3-8 ч. Противопоказан при лихорадке и болезнях крови.

препараты цитокинов

Интерлейкин-1 β образуется в макрофагах, В-лимфоцитах, эндотелии, нейтрофилах, клетках кожи, синовиальной оболочке суставов в ответ на поступление в организм антигена. Активирует Т-лимфоциты-хелперы, трансформацию В-лимфоцитов в плазматические клетки, миграцию лейкоцитов в очаг воспаления. Стимулирует в костном мозге миелопоэз и ранние этапы эритропоэза. Защищает клетки крови от радиоактивного излучения.

Рекомбинантный **интерлейкин-1 бета** повышает митотическую активность клеток костного мозга, выход в кровь нейтрофилов и эритроцитов, продукцию гемопоэтических факторов роста, образование антител. Оказывает противовирусное действие.

Препарат интерлейкина-1 бета вводят подкожно и внутривенно капельно для стимуляции лейкопоэза при токсической лейкопении, воздействии ионизирующей радиации, лучевой терапии и химиотерапии опухолей. Применяют для усиления иммунитета после обширных хирургических вмешательств, травм, ожогов и при впервые выявленном туберкулезе с поражением 1-2 сегментов легких.

При гепатите С интерлейкин-1 бета оказывает прямое противовирусное действие и повышает синтез интерферона α . Его применяют при отсутствии вирусологического ответа на интерферонотерапию и прием рибавирина.

Интерлейкин-1 бета может повышать температуру тела, вызывать озноб, головную боль в течение 1-2 ч после инъекции. Противопоказан при лихорадке, сепсисе, сочетании лучевого и термического поражения, туберкулезном поражении трех и более сегментов легких или полости деструкции размером более 3 см, низком АД.

Интерлейкин-2 образуется в Т-лимфоцитах-хелперах 1-го типа. Активирует цитотоксические Т-лимфоциты, естественные киллеры и макрофаги, повышает продукцию белков системы комплемента, интерлейкина-1, ФНО α , интерферона γ , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора. Цитотоксические Т-лимфоциты участвуют в элиминации клеток злокачественных опухолей и клеток, инфицированных бактериями, вирусами и грибами.

Рекомбинантный **интерлейкин-2** получают методом генной инженерии из клеток *Saccharomyces cerevisiae*. Он оказывает иммуностимулирующее действие, аналогичное эффектам эндогенного цитокина. Вводят подкожно и внутривенно капельно. Выводится с мочой, в нефроцитах деполимеризуется до аминокислот. При подкожной инъекции период полуэлиминации составляет 5,3 ч, при внутривенном введении первая фаза элиминации продолжается 13 мин, вторая - 85 мин.

Интерлейкин-2 применяют для химиотерапии метастатического почечно-клеточного рака, меланомы и коррекции иммунодефицитных состояний при пневмонии, перитоните, панкреатите, остеомиелите, туберкулезе, ожогах, сепсисе. Может повышать температуру тела, вызывать озноб, головную боль, гиперемию и инфильтрат в месте подкожной инъекции. При комбинированном применении интерлейкина-2 с препаратами интерферона α повышается риск развития рабдомиолиза и повреждения миокарда, вплоть до инфаркта, возможно обострение аутоиммунных и аллергических заболеваний. Противопоказан при ХСН III-IV функциональных классов, метастазах в головной мозг, аутоиммунных заболеваниях, в терминальной стадии почечно-клеточного рака.

синтетические иммуностимуляторы

Азоксимера бромид (полиоксидоний*) - синтетический водорастворимый полимер, производное полиэтиленпиперазина. Усиливает фагоцитарную функцию макрофагов и нейтрофилов, кооперацию Т- и В-лимфоцитов. Активирует естественные киллеры. Повышает образование антител, интерферонов α

и γ. Нейтрализует свободные радикалы и выключает двухвалентное железо из реакций перекисного окисления. Связывает и выводит из организма соли тяжелых металлов и другие токсины.

При приеме внутрь биодоступность составляет около 50%, при ректальном введении - 70%, при внутримышечной инъекции - 90%. Проникает через ГЭБ и гематоофтальмический барьер. Гидролизруется до олигомеров, которые выводятся с мочой. Период полуэлиминации - 18-36 ч. После однократного введения иммуностимулирующее действие сохраняется 1-2 нед.

Азоксимера бромид применяют для профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний бактериальной, вирусной и грибковой этиологии, в том числе осложняющих течение бронхиальной астмы, других аллергических заболеваний, иммунодепрессивную терапию ревматоидного артрита. Назначают для ослабления иммунодепрессивного, гепатотоксического и нефротоксического эффектов химиотерапии и лучевой терапии злокачественных опухолей. Применяют в хирургии, чтобы ускорить регенерацию тканей и срастание переломов. Вводят внутримышечно, внутривенно, интраназально, принимают под язык и внутрь. Противопоказан при острой почечной недоста-

точности, для парентерального введения детям до 6 мес, для приема внутрь - детям до 3 лет.

растительные иммуностимуляторы

Эхинацеи пурпурной травы экстракт (*Echinacea purpurea*) содержит водорастворимые полисахариды, оксикоричные кислоты (преимущественно цикорие-вую кислоту), изобутиламиды, гликопротеины. Полисахариды повышают фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, стимулируют продукцию интерлейкина-1. Оксикоричные кислоты активируют Т-лимфоциты-хелперы, кооперацию Т- и В-лимфоцитов, трансформацию В-лимфоцитов в плазматические клетки и синтез антител. Экстракт эхинацеи оказывает противовоспалительное действие.

Эхинацеи пурпурной травы экстракт принимают внутрь при предрасположенности к частым простудным заболеваниям, добавляют к терапии неосложненных острых инфекционных заболеваний. Может вызывать одышку, тошноту, рвоту, диарею, уменьшает АД. Противопоказан при лейкозах, атеросклерозе, рассеянном склерозе, туберкулезе, ВИЧ-инфекции, детям в возрасте до 12 лет, повышенной чувствительности к растениям семейства сложноцветных.

Иммуностимулирующее действие препаратов интерферона и индукторов интерферона рассмотрено в главе 80.

Иммуностимуляторы противопоказаны при беременности и грудном вскармливании.

Глава 73 ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ

Иммунодепрессанты ослабляют чрезмерную активность иммунной системы при аутоиммунных заболеваниях, предотвращают реакцию отторжения трансплантата.

Неселективные иммунодепрессанты тормозят пролиферацию как клеток, вовлеченных в иммунную реакцию, так и активно пролиферирующих клеток костного мозга, слизистых оболочек и кожи, оказывают противоопухолевое действие. Селективные иммунодепрессанты нарушают функции Т- и В-лимфоцитов.

неселективные иммунодепрессанты

Группа неселективных иммунодепрессантов представлена антиметаболитами и цитостатиками:

- антиметаболит фолиевой кислоты - метотрексат;
- антиметаболит пуриновых оснований - азатиоприн;
- цитостатик - циклофосфамид.

Метотрексат в цитоплазме клеток присоединяет 6 остатков глутаминовой кислоты. В больших дозах ингибирует дигидрофолатредуктазу и нарушает восстановление дигидрофолиевой кислоты в коферментную форму - ТГФ. Тормозит синтез тимидина и пуринов, препятствует репликации

нуклеиновых кислот и оказывает антипролиферативное действие. Применяется при злокачественных опухолях (см. главу 83).

Метотрексат в малых дозах является иммунодепрессантом. Он поступает в клетки костного мозга, лимфоциты и гепатоциты, несущие на мембране белок - транспортер фолиевой кислоты. Метотрексат переносится в клетки этим же транспортером. В связанной с глутаминовой кислотой форме ингибирует тимидилатсинтазу, катализирующую превращение дезоксиУМФ в дезокситимидинмонофосфат. Активность тимидилатсинтазы наиболее высока в клетках, участвующих в аутоиммунном воспалении. Метотрексат также ингибирует аденозиндезаминазу и тормозит дезаминирование аде-нозина.

Биодоступность метотрексата при приеме внутрь и связь с альбуминами плазмы составляют 50%. Он участвует в энтерогепатической циркуляции, не проникает через ГЭБ, поступает в грудное молоко. Преобразуется в активные полиглутаматы. Выводится с мочой (90%) и желчью (10%). При назначении в высоких дозах образует нефротоксичный 7-дезоксиметотрексат. Период полуэлиминации зависит от дозы и составляет в начальной фазе 2-3 ч, в конечной фазе - 8-10 ч. Полиглутаматы на несколько недель задерживаются в почках и на несколько месяцев в печени.

Метотрексат принимают внутрь, вводят подкожно, внутримышечно и внутривенно в качестве базисного противовоспалительного средства при ревматоидном и псориатическом артрите. При ревматоидном артрите он ускоряет апоптоз Т-лимфоцитов, тормозит синтез провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, ФНО α), повышает продукцию противовоспалительных цитокинов (интерлейкинов-4, -10), ингибирует металлопротеиназы. При псориазе ускоряет созревание кератиноцитов.

Побочные эффекты метотрексата обусловлены торможением митозов быстро пролиферирующих клеток. В первые 5-10 сут терапии возникают тромбocyтопения и лейкопения, повышается риск кровотечения и обострения инфекций. Возможны диспепсические расстройства, в легких появляются очаговые инфильтраты. При длительной терапии развиваются фиброз и портальный цирроз печени.

Азатиоприн является 5-имидазольным производным меркаптопурина. В неферментативной реакции взаимодействует с восстановленным глутатионом и освобождает меркаптопурин. Этот антиметаболит подавляет синтез пуриновых оснований для ДНК и РНК (см. главу 83). Меркаптопурин вызывает деструкцию лимфоидной ткани, нарушает функции Т-лимфоцитов, пролиферацию В-лимфоцитов, их трансформацию в плазматические клетки и синтез антител.

После приема внутрь азатиоприн быстро и полностью всасывается в кровь. При первом пассаже через печень превращается в меркаптопурин. Конечный продукт биотрансформации 6-тиомочевая кислота выводится с мочой с периодом полуэлиминации 5 ч.

Азатиоприн назначают для профилактики реакции отторжения трансплантата почки, лечения ревматоидного артрита, системной красной волчанки, дерматомиозита, узелкового периартериита, неспецифического язвенного колита, вульгарной пузырчатки, аутоиммунного гломерулонефрита, идиопатической тромбоцитопенической пурпury, псориаза, аутоиммунной формы миастении. Может вызывать лейкопению, реже тромбоцитопению и анемию, повышает чувствительность к вирусным инфекциям. Нарушает функции печени, вызывает панкреатит, диспепсию, алопецию. Увеличивает риск развития злокачественных опухолей. Противопоказан при угнетении кроветворения и печеночной недостаточности.

Алкилирующее противоопухолевое средство **циклофосфамид** в малых дозах применяют как иммунодепрессант. Его активные метаболиты фосфор-амидный азотистый иприт и акролеин устанавливают ковалентную связь с нуклеофильными группами пуриновых и пиримидиновых оснований ДНК, вызывают сшивки и разрывы в молекуле ДНК, нарушают ее репликацию. Циклофосфамид подавляет пролиферацию и созревание иммунокомпетентных клеток, выработку антител и цитокинов.

Циклофосфамид полностью всасывается при приеме внутрь. Связь с белками плазмы - 12-14%. В печени при участии изоферментов 2В цитохрома Р450 окисляется в 4-гидроxicиклофосфамид и альдофосфамид. В быстро

пролиферирующих иммунокомпетентных клетках и опухолях под влиянием фосфатаз они превращаются в алкилирующие вещества - фосфорамидный азотистый иприт и акролеин, в печени преобразуются в неактивные метаболиты. Циклофосфамид выводится с мочой в основном в виде неактивных метаболитов. Период полуэлиминации у взрослых составляет 7 ч, у детей - 4 ч.

Циклофосфамид принимают внутрь, вводят внутримышечно и внутривенно при трансплантации органов, аутоиммунных заболеваниях соединительной ткани, аутоиммунной гемолитической анемии, нефротическом синдроме. Побочное действие оказывают алкилирующие метаболиты циклофосамида. Фосфорамидный азотистый иприт угнетает кроветворение (слабее уменьшает количество тромбоцитов), акролеин вызывает асептический геморрагический цистит. Циклофосфамид может вызывать стоматит, алопецию, фиброз легких, синдром гиперсекреции вазопрессина (АДГ). Противопоказан при нарушении функций костного мозга, цистите, гематурии, задержке мочеиспускания.

Неселективное иммунодепрессивное действие оказывают препараты глю-кортикоидов (см. главу 63), хлорохин и гидроксихлорохин (см. главу 81).

селективные иммунодепрессанты

Селективные иммунодепрессанты подавляют Т- и В-клеточное звено иммунитета, преимущественно нарушают пролиферацию и активацию Т-лимфоцитов-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов. Т-лимфоциты-хелперы 1-го типа участвуют в аутоиммунных процессах, цитотоксические Т-лимфоциты - в реакции отторжения трансплантата. Селективные иммуно-депрессанты переносятся лучше неселективных.

Ингибиторы кальциневрина

Внутриклеточный белок семейства иммунофилинов кальциневрин является кальций-кальмодулинзависимой серин/треонин протеинфосфатазой. Де-фосфорилирует цитоплазматический фактор транскрипции активированных Т-лимфоцитов. Дефосфорилированный фактор перемещается в ядро клеток, взаимодействует с ядерным фактором транскрипции и повышает экспрессию гена интерлейкина-2. Этот интерлейкин стимулирует пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов. Кальциневрин блокируют циклоспорин, та-кролимус и пимекролимус.

Циклический полипептид **циклоспорин** является продуктом гриба *Beauveria nivea*. Состоит из 11 метилированных аминокислот. Устойчивость к протео-лизу придает замена L-аминокислоты на D-аминокислоту, цис-ориентация одной из пептидных связей и транс-положение других связей. Циклоспорин связывается в цитоплазме Т-лимфоцитов с белком циклофилином. Комплекс циклоспорина, циклофилина, ионов кальция и кальмодулина присоединяет кальциневрин и блокирует его фосфатазную активность. Цитоплазматический фактор транскрипции остается фосфорилированным и не перемещается в ядро. Экспрессия гена и синтез интерлейкина-2 не повышаются, что нарушает пролиферацию и активацию Т-лимфоцитов-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов. Циклоспорин уменьшает экспрессию ТФРβ, нарушает зависимое от Т-лимфоцитов образование антител.

При приеме внутрь циклоспорин всасывается медленно, биодоступность варьирует от 20 до 50%. Для увеличения биодоступности циклоспорин выпускают в растворе и в форме эмульсии в мягких желатиновых капсулах. В крови связывается с липопротеинами (90% молекул) и форменными элементами. В печени окисляется изоферментами 3A4, 3A5 и 3A7 цитохрома P450 с образованием около 25 малоактивных метаболитов. Метаболиты выводятся преимущественно с желчью, период полуэлиминации зависит от состояния печени и может колебаться от 6 до 20 ч.

Циклоспорин принимают внутрь и вливают внутривенно для профилактики отторжения трансплантата при пересадке костного мозга, сердца, легких, почки, печени, поджелудочной железы. Раствор для внутривенного введения содержит полиоксиэтилированное касторовое масло и этанол. Принимают внутрь при ревматоидном артрите, увеите, псориазе, тяжелом atopическом дерматите. Назначают в глазных каплях для лечения сухого кератоконъюнктивита.

Циклоспорин обладает нефротоксичностью, хотя только 6% дозы выводится с мочой. Может вызывать головную боль, тремор, парестезию, мышечные боль и спазмы, дискомфорт в животе,

тошноту, рвоту, диарею, гиперплазию десен, гиперлипидемию, гиперурикемию, гипокалиемию, гирсутизм, повышает АД. Реже неселективных иммунодепрессантов нарушает кроветворение. Противопоказан при заболеваниях почек, неконтролируемой артериальной гипертензии, инфекционных заболеваниях, злокачественных опухолях.

Такролимус - антибиотик группы макролидов, продуцируется актиномицетом *Streptomyces tsukubaensis*. В цитоплазме Т-лимфоцитов взаимодействует с FK-связывающим белком-12, близким циклофилу. Комплекс такролимуса, белка-12, кальция и кальмодулина блокирует фосфатазную активность кальциневрина и нарушает активацию цитотоксических Т-лимфоцитов. Подавляет продукцию интерлейкинов-2, -4, -5, -10, ФНОα, интерферона γ.

При приеме внутрь такролимус всасывается в кровь не полностью. Связь с белками плазмы - 95-99%. В печени окисляется изоферментом 3A4 цитохрома P450. Метаболиты оказывают слабое иммунодепрессивное действие, выводятся с желчью. Период полуэлиминации такролимуса - 40 ч, укорочен у пациентов, перенесших трансплантацию почки.

Такролимус принимают внутрь и вливают внутривенно после трансплантации сердца, почки и печени в случаях неэффективности других иммунодепрессантов. Наносят на кожу в форме мази при атопическом дерматите. Наиболее частые побочные эффекты: инсомния, тремор, судороги, почечная недостаточность, гипергликемия, сахарный диабет, гиперкалиемию, повышение АД. Противопоказан при аллергии к макролидам.

Производное макролактама **пимекролимус** блокирует фосфатазную активность кальциневрина аналогично действию такролимуса. В коже тормозит активацию Т-лимфоцитов, уменьшает воспаление и зуд, не вызывает уплотнения и атрофии кожи, не нарушает системный иммунный ответ. Не всасывается в кровь с кожных покровов. Наносят на неинфицированную кожу в форме крема при атопическом дерматите взрослым и детям старше 3 мес. Может

вызывать жжение, обострение герпеса, повышает риск развития лимфаденопатии, лимфом и опухолей кожи. После нанесения крема необходимо избегать ультрафиолетового облучения.

Ингибиторы киназы mTOR

Сиролимус синтезируется актиномицетом *Streptomyces hydropscopus*, выделенным из почвы острова Пасхи (старое название сиролимуса - «рапами-цин» - произошло от традиционного названия острова - Rapa Nui).

Сиролимус взаимодействует с цитоплазматическим FK-связывающим белком-12 и нарушает фосфорилирование ключевого фермента, регулирующего клеточный цикл, - киназы mTOR. Останавливает деление активированных Т-лимфоцитов. Иммунодепрессивное действие может сохраняться несколько месяцев после отмены.

Сиролимус быстро всасывается из кишечника, но его биодоступность составляет всего 15% вследствие удаления из энтероцитов гликопротеином Р. Связь с альбуминами плазмы - 40%. В печени окисляется изоферментом 3A4 цитохрома P450 с образованием 7 малоактивных метаболитов. Выводится с желчью. У пациентов с пересаженной почкой период полуэлиминации составляет 62 ч.

Сиролимус принимают внутрь совместно с циклоспорином и препаратами глюкокортикоидов для профилактики отторжения трансплантата почки. После достижения иммунодепрессивного действия сиролимуса циклоспорин отменяют. Сиролимусом покрывают сосудистые стенты, чтобы уменьшить риск тромбоза и воспаления. Сиролимус также показан при лимфангиолейомиоматозе. Это генетическое заболевание характеризуется инфильтрацией легких клетками, напоминающими гладкомышечные клетки (LAM-клетки). У больных регистрируется мутация гена туберозного склерозного комплекса, что сопровождается активацией киназы mTOR. Сиролимус ингибирует киназу mTOR и препятствует инфильтрации легких.

Сиролимус не повреждает почки, но потенцирует нефротоксическое действие циклоспорина. Может увеличивать в плазме содержание холестерина и триглицеридов, вызывать гипокалиемию или гиперкалиемию, анемию, лейкопению, тромбоцитопению, диспепсические расстройства, повышает температуру тела, увеличивает риск развития злокачественных опухолей (чаще всего лимфом) и инфекций (пневмоцистной пневмонии, цитомегаловирусной инфекции).

Ингибиторы инозинмонофосфатдегидрогеназы

В качестве иммунодепрессантов применяют **микофеноловую кислоту** и про-лекарство **микофенолата мофетил**. Микофенолата мофетил гидролизруется эстеразами печени с образованием микофеноловой кислоты - обратимого ингибитора инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФ-дегидрогеназы). Этот фермент катализирует продукцию гуаниновых нуклеотидов для нуклеиновых кислот.

Известно два изофермента ИМФ-дегидрогеназы. Изофермент 2-го типа функционирует в Т- и В-лимфоцитах, изофермент 1-го типа - в других актив-

но пролиферирующих клетках. Микофеноловая кислота в 5 раз сильнее ингибирует ИМФ-дегидрогеназу 2-го типа. В лимфоцитах гуаниновые нуклеотиды образуются только в ИМФ-дегидрогеназной реакции, в других клетках функционируют альтернативные пути их синтеза. Эти биохимические особенности объясняют селективное тормозящее действие микофеноловой кислоты на пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. Она также тормозит синтез антител, адгезию и миграцию лимфоцитов.

При приеме внутрь биодоступность микофенолата мофетила и микофеноловой кислоты достигает 90%. Микофенолата мофетил быстро гидролизруется в микофеноловую кислоту. Она участвует в энтерогепатической циркуляции, в плазме связывается с альбуминами. Выводится с мочой в виде конъюгата с глюкуроновой кислотой (87% дозы) и в неизмененном виде (13%). Период полуэлиминации - 16 ч.

Микофенолата мофетил и микофеноловую кислоту принимают внутрь для профилактики отторжения трансплантата почки, обычно в комбинации с препаратами глюкокортикоидов и ингибиторами кальциневрина. Не рационален совместный прием с азатиоприном из-за опасности угнетения кроветворения.

Микофеноловая кислота оказывает токсическое действие на желудочно-кишечный тракт и костный мозг, возможны перфорация язвы желудка и кишечника, рвота, диарея, лейкопения, присоединение цитомегаловирусной инфекции.

Ингибиторы дигидрооротатдегидрогеназы

Дигидрооротатдегидрогеназа катализирует синтез предшественника пи-римидиновых оснований - уридинмонофосфата. Затем уридинмонофосфат превращается в тимидин и цитозин. В активированных Т- и В-лимфоцитах пиримидиновые основания синтезируются при участии дигидрооротатдегидрогеназы. В нейтрофилах и макрофагах образование пиримидинов катализируют другие ферменты.

Производное изоксазола **лефлуномид** является пролекарством, в кишечнике и плазме быстро превращается в активный метаболит. Ингибирует дигидрооротатдегидрогеназу в Т- и В-лимфоцитах и нарушает их пролиферацию. Уменьшает экспрессию рецепторов к интерлейкину-2.

При приеме внутрь биодоступность лефлуномида составляет 82-95%. Связь активного метаболита с белками плазмы - 99%. Он участвует в энтеро-гепатической циркуляции, медленно выводится с мочой и желчью с периодом полуэлиминации около 2 нед.

Лефлуномид применяют для лечения активных форм ревматоидного артрита и псориаза. Побочные эффекты обусловлены нарушением пролиферации клеток. Лефлуномид может вызывать лейкопению, стоматит, диарею, алопецию, интерстициальный фиброз легких, обострение латентных инфекций, повышает АД. Противопоказан при нарушении кроветворения, тяжелых заболеваниях печени, тяжелой почечной недостаточности, иммунодефицитных состояниях, инфекциях.

Иммунодепрессанты возможно применять при беременности, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. При их приеме отказываются от грудного вскармливания. Противопоказаны детям.

Ингибиторы Янус-киназы

Рецепторы цитокинов (более 50), интерферонов, факторов роста ассоциированы с внутриклеточными Янус-киназой и тирозинкиназой. При активации рецепторов ферменты фосфорилируются и

активируют STAT-киназы (англ. signal transducer and activator of transcription - сигнальный белок-передатчик и активатор транскрипции). Фосфорилированные STAT-киназы транспортируются в ядро клеток, димеризуются и регулируют функции генов «раннего иммунного ответа».

Тофацитиниб обратимо ингибирует Янус-киназы 1-3-го типов и в меньшей степени тирозинкиназу, связанные с рецепторами провоспалительных интерлейкинов-2, -4, -7, -9, -15 и -21. При ингибировании Янус киназы 1-го типа нарушается передача сигнала от рецепторов интерлейкина-6 и интерферона γ , при ингибировании Янус-киназы 2-го типа - от рецептора эритропоэтина. При лечении тофацитинибом уменьшаются количество естественных киллеров и содержание в плазме С-реактивного белка.

Тофацитиниб быстро всасывается из кишечника с биодоступностью 74%, около 40% молекул связывается с альбуминами плазмы. В печени окисляется изоферментами 3A4 и 2C19 цитохрома P450 в неактивные метаболиты. Выводится в виде метаболитов с желчью и в неизменном виде с мочой. Период полуэлиминации - 3 ч.

Тофацитиниб принимают внутрь при ревматоидном артрите и бляшечном псориазе. Его побочные эффекты: инфекционные заболевания (назофарингит, пневмония, инфекции мочевыводящих путей, герпес), головная боль, боль в суставах и мышцах, повышение АД, лейкопения, анемия, диспепсические расстройства. Противопоказан при вирусном гепатите В и С, других тяжелых заболеваниях печени, почечной недостаточности, инфекционных заболеваниях, беременности, грудном вскармливании, людям моложе 18 лет. Не комбинируют с живыми вакцинами и многими иммунодепрессантами.

Барицитиниб уменьшает активность Янус-киназ 1-го и 2-го типа. Биодоступность при приеме внутрь - 79%, связь с белками плазмы - 50%, выводится преимущественно в неизменном виде с мочой и желчью. Период полуэлиминации составляет около 13 ч, удлиняется у больных ревматоидным артритом. Барицитиниб принимают внутрь при ревматоидном артрите. Он переносится лучше тофацитиниба, хотя может вызывать инфекции верхних дыхательных и мочевыводящих путей и герпес. Противопоказан при беременности и людям моложе 18 лет. На время лечения прекращают грудное вскармливание.

Рекомбинантные биологические средства

Селективное иммунодепрессивное действие оказывают рекомбинантные препараты моноклональных антител класса IgG и гибридные белки (табл. 73.1). Химерные антитела содержат мышиний Fab-фрагмент и челове-

ческий Fc-домен. В гуманизированных антителах небольшие фрагменты мышинного антитела встроены в структуру человеческого антитела. Мышиный фрагмент определяет комплементарность к антигену.

Они инактивируют провоспалительные цитокины, блокируют их рецепторы, нарушают активацию молекул адгезии Т-лимфоцитов, функции Т- и В-лимфоцитов. Применяются для лечения аутоиммунных заболеваний и профилактики отторжения трансплантата. Препараты вводят подкожно или внутривенно. В крови они подвергаются протеолизу до пептидов и аминокислот.

Моноклональные антитела к ФНО α **адалимумаб**, **голимумаб** и **инфликсимаб** связывают этот цитокин в неактивный комплекс и препятствуют активации его растворимого и мембранного рецепторов. **Цертолизумаба пэгол** прямо блокирует рецептор ФНО α . В структуре цертолизумаба отсутствует Fc-фрагмент, поэтому препарат не присоединяет комплемент, не вызывает дегрануляцию нейтрофилов, апоптоз лимфоцитов и моноцитов, не повышает цитотоксичность этих клеток. **Этанерцепт** содержит рецептор-ловушку, обладающий большим сродством к ФНО α , чем рецептор организма.

Под влиянием этих иммунодепрессантов ФНО α утрачивает способность активировать ядерный фактор транскрипции κB , что нарушает экспрессию генов молекул адгезии, интерлейкинов-1, -6, -8, интерферона γ , простагландинов и ФАТ. В крови, синовиальной оболочке воспаленных суставов, псориатических бляшках и кишечнике уменьшаются содержание и эффекты провоспалительных цитокинов. Антагонисты ФНО α снижают в суставах активность металлопротеиназ, тормозят ангиогенез. Препятствуют резорбции костной ткани, оказывают обезболивающее действие. При их

назначении необходимо учитывать выключение ФНО α из гомеостатических реакций: антагонисты ослабляют защиту от воздействия патогенных факторов и опухолевого роста, нарушают регенерацию нервной и хрящевой тканей.

Моноклональные антитела **тоцилизумаб** и **сарилумаб** ослабляют провоспалительное действие интерлейкина-6. В передаче сигнала от его рецептора участвует внутриклеточный гликопротеин с молекулярной массой 130 кДа. Моноклональные антитела связываются в крови с растворимым рецептором интерлейкина-6 и нарушают его взаимодействие с гликопротеином, в том числе в синовиоцитах и фибробластах суставов, не имеющих мембранного рецептора. Антагонисты интерлейкина-6 уменьшают активацию эндотелиальных клеток, Т-лимфоцитов, трансформацию В-лимфоцитов в плазматические клетки, синтез антител, молекул клеточной адгезии, интерлейкина-8, белков острой фазы. При артрите тормозят пролиферацию синовиоцитов и функции остеокластов, снижают активность сосудистого эндотелиального фактора роста.

Ведолизумаб связывает $\alpha 4\beta 7$ -интегрин и нарушает его взаимодействие с молекулой клеточной адгезии - адрессином-1. Эта молекула локализована на эндотелии сосудов кишечника и существенно отличается от других молекул клеточной адгезии. Адрессин-1 необходим для миграции Т-лимфоцитов-хелперов в стенку кишечника, ведолизумаб нарушает миграцию.

Устекинумаб блокирует белок p40, входящий в состав провоспалительных интерлейкинов-12 и -23 и препятствует активации их рецепторов на мембране

Таблица 73.1. Иммунодепрессанты - рекомбинантные биологические средства

Иммуно-депрессанты	Строение	Механизмы действия	Период полужизни, сут	Показания
Антагонисты ФНО-α				
Адалimumаб	Человеческое моноклональное антитело IgG ₁ к ФНО α	Связывает ФНО α и нарушает его взаимодействие с растворимым и мембранным рецепторами	10-20	Ревматический артрит, псориаз, болезнь Крона
Голимумаб	Человеческое моноклональное антитело IgG ₁ k к ФНО α	Связывает ФНО α и нарушает его взаимодействие с растворимым и мембранным рецепторами	12	Ревматический артрит, псориаз, болезнь Крона
Инфликсимаб	Химерное моноклональное антитело IgG ₁ k ФНО α	Связывает ФНО α и нарушает его взаимодействие с растворимым и мембранным рецепторами	8-9	Ревматический артрит, псориаз, болезнь Крона
Цертолизумаба пэгол	Пегилированный Fab-фрагмент к рецептору ФНО α	Блокирует растворимый и мембранный рецепторы ФНО α	14	Ревматический артрит, псориаз, болезнь Крона
Этанерцепт	Гибридный белок, состоит из человеческого рецептора 2-го типа к ФНО α , соединенного с Fc-фрагментом IgG ₁ человека	Нарушает связывание ФНО α с растворимым и мембранным рецепторами	3	Ревматический артрит, псориаз, болезнь Крона
Антагонисты рецептора интерлейкина-6				
Тоцилизумаб	Гуманизированное моноклональное антитело IgG ₁ к рецептору интерлейкина-6	Блокирует растворимый и мембранный рецепторы интерлейкина-6	5-13	Ревматический артрит, псориаз, болезнь Крона

Сарилумаб	Человеческое моноклональное антитело IgG ₁ к рецептору интерлейкина-6	Блокирует растворимый и мембранный рецепторы интерлейкина-6	8-10
Антагонисты $\alpha\beta$-интегрина			
Ведолизумаб	Гуманизированное моноклональное антитело IgG ₁ к $\alpha 4\beta 7$ -интегрину	Связывает $\alpha 4\beta 7$ -интегрин и нарушает его взаимодействие с молекулой клеточной адгезии - адрессином-1, препятствует миграции Т-лимфоцитов-хелперов в стенку кишечника	25
Антагонисты интерлейкинов-12 и -23			
Устекинумаб	Человеческое моноклональное антитело IgG ₁ к белку р40 интерлейкина-12 и -23	Связывает интерлейкины-12 и -23 и препятствует их взаимодействию с рецепторами	15-3
Иммунодепрессанты, уменьшающие активность В-лимфоцитов			
Белимумаб	Человеческое моноклональное антитело класса IgG ₁ к растворимому стимулятору В-лимфоцитов белку BlyS	Препятствует активации В-лимфоцитов белком BlyS, вызывает их апоптоз, нарушает превращение в плазматические клетки, тормозит синтез антител	19
Иммунодепрессанты, нарушающие костимуляцию Т-лимфоцитов			
Абатацепт	Гибридный белок, состоит из внеклеточного домена антигена-4 цито-токсических лимфоцитов человека (CTLA-4), соединенного с модифицированным Fc-фрагментом IgG ₁	Нарушает костимуляцию Т-лимфоцитов	14-1
Антагонисты интерлейкина-2			
Базиликсимаб	Химерное моноклональное антитело класса IgG ₁ к α -цепи рецептора интерлейкина-2 (антиген CD25)	Блокирует рецептор интерлейкина-2 на Т-лимфоцитах	77-8

Примечание: ФНО α - фактор некроза опухоли α .

иммунокомпетентных клеток. Эти интерлейкины секретируются макрофагами и дендритными клетками. Интерлейкин-12 активирует естественные киллеры, трансформацию Т-лимфоцитов CD4 в Т-лимфоциты-хелперы, продукцию интерферона γ . Интерлейкин-23 участвует в активации Т-лимфоцитов-хелперов и образовании интерлейкинов-17А, -21 и -22. Оба интерлейкина повышают секрецию ФНО α в кишечнике.

Белимумаб связывает растворимый белок семейства фактора некроза опухоли - BlyS (англ. В-lymphocyte stimulator)¹, активирующий дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки. Нарушает образование плазматических клеток и синтез аутоантител, вызывает апоптоз В-лимфоцитов. При длительном применении уменьшает концентрацию аутоантител к двух-цепочечной молекуле ДНК, повышает содержание компонентов комплемента C₃ и C₄.

Абатацепт нарушает костимуляцию цитотоксических Т-лимфоцитов. Входящий в его состав антиген-4 связывает рецепторы CD80 и CD86 на мембране антигенпрезентирующих клеток и препятствует взаимодействию этих рецепторов с рецептором CD28 на Т-лимфоцитах. Уменьшает зависимое от Т-лимфоцитов образование антител, ФНО α , интерлейкина-2, интерферона γ .

Базиликсимаб связывает α -цепь рецептора интерлейкина-2 (антиген CD25) и нарушает активацию Т-лимфоцитов этим цитокином.

Биологические средства вводят подкожно или внутривенно при неэффективности или непереносимости базисных противовоспалительных средств (метотрексата, глюкокортикоидов), а также тяжелом прогрессирующем течении заболеваний. Они могут вызывать головную боль, головокружение, парестезию, кашель, одышку, анемию, лейкопению, тромбоцитопению, диспепсические нарушения, гепатит, алопецию, сыпь, кожный зуд, повышают АД. На фоне введения биологических средств возможно присоединение или обострение инфекций, развитие опухолей. В месте инъекции возникают боль, отек, покраснение, зуд. Противопоказаны при туберкулезе, бактериальных, грибковых и вирусных инфекциях, ХСН III-IV функциональных классов, беременности, людям моложе 18 лет (при ювенильном идиопатическом артрите допустимо назначение детям). При длительном применении против биологических средств образуются нейтрализующие иммуноглобулины, но они не всегда ослабляют иммунодепрессивный эффект.

¹ Другое название BlyS - BAFF/APRILL (B-cell activating factor/a proliferation-inducing ligand).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Рассеянный склероз - хроническое аутоиммунное поражение белого и серого вещества головного и спинного мозга. Впервые это заболевание описал Жан Мартен Шарко. Чаще страдают женщины.

В патогенезе рассеянного склероза участвует аутоиммунная реакция на антигены мозговой ткани у генетически предрасположенных людей. Заболевание провоцируют авитаминоз D, недостаток солнечного света, курение, инфекции, травмы.

В ЦНС появляются очаги воспаления, склероза и демиелинизации нервных волокон, ухудшается проведение потенциалов действия по нервным волокнам с нарушением чувствительности, движений, вегетативных функций и психики. У больных рассеянным склерозом увеличивается проницаемость ГЭБ, активированные лимфоциты мигрируют в паренхиму мозга. Т-лимфоциты выделяют провоспалительные цитокины - интерлейкин-1, ФНО α , интерферон γ . В-лимфоциты синтезируют противомиелиновые антитела. Развитию воспаления противодействуют интерлейкины-4, -6, -10. В начале заболевания в части волокон миелин может восстанавливаться.

Варианты течения рассеянного склероза следующие:

- ▶ ремиттирующий-рецидивирующий - обострения сменяются полным восстановлением или частичным улучшением, симптомы между обострениями не нарастают;
- ▶ вторично-прогрессирующий - ремиттирующее течение сменяется вторичным прогрессированием;
- ▶ первично-прогрессирующий - болезнь прогрессирует с самого начала, возможны редкие периоды улучшения.

Лекарственные средства, применяемые для лечения рассеянного склероза, оказывают противовоспалительное действие и защищают миелиновую оболочку нервных волокон от аутоиммунной атаки. При обострениях вливают внутривенно или назначают внутрь метилпреднизолон, дексаметазон или преднизолон в большой дозе, проводят плазмаферез для удаления иммунных комплексов из плазмы.

Для курсового лечения рассеянного склероза применяют иммуномодулирующие средства.

Рекомбинантные **интерферон бета-1a** и **интерферон бета-1b** повышают супрессорную активность Т-лимфоцитов, усиливают продукцию интер-лейкина-10 и ТФР β , препятствуют развитию воспаления в ткани мозга. Тормозят экспрессию генов, кодирующих синтез интегринов, молекул адгезии и матриксных металлопротеиназ. В результате уменьшают проникновение иммунных клеток через ГЭБ.

Биодоступность интерферона бета-1a при внутримышечном введении составляет 40%, при подкожной инъекции - втрое меньше, период полужизни - 8,6-10 ч. Для пролонгирования лечебного эффекта применяют пэгинтерферон бета-1a, связанный с полиэтиленгликолем. Его период

полуэлиминации удлинён до 78 ч (вводят подкожно 1 раз в 2 нед). Препараты интерферона бета-1а показаны больным ремиттирующим рассеянным склерозом.

Биодоступность интерферона бета-1b при подкожной инъекции - 50%, период полуэлиминации - 5 ч. Применяют при клинически изолированном синдроме (единственный клинический эпизод демиелинизации, позволяющий предположить рассеянный склероз), ремиттирующем и вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе.

Препараты интерферона бета в начале лечения могут вызывать гриппоподобные симптомы. При повторном введении возможны усталость, лимфопения, кожная сыпь, повышение активности печеночных ферментов в крови. Присоединяются герпес и бактериальные инфекции верхних дыхательных путей. В месте подкожной инъекции возникают гиперемия, отек, боль и даже некроз. Некоторые пациенты не отвечают на терапию из-за появления антител, нейтрализующих интерферон. Противопоказаны при депрессии, эпилепсии, заболеваниях печени в стадии декомпенсации. С осторожностью применяют при ХСН III-IV функциональных классов, анемии и тромбоцитопении.

Глатирамера ацетат - синтетический сополимер L-аланина, L-лизина, L-глутаминовой кислоты и L-тирозина в виде ацетата, по структуре близок белкам миелина. По конкурентному механизму вместо антигенов миелина связывается с главным комплексом гистосовместимости II класса. Уменьшает активность Т-лимфоцитов-хелперов и усиливает функции Т-лимфоцитов-супрессоров. Активированные Т-лимфоциты-супрессоры поступают в зоны воспаления в ЦНС и выделяют противовоспалительные интерлейкины-4, -6, -10. Глатирамера ацетат стимулирует образование нейротрофического фактора BDNF (англ. brain derived neurotrophic factor).

В месте подкожной инъекции глатирамера ацетат гидролизруется. Активный глатирамер поступает в лимфатическую систему и затем в кровь. Глатирамера ацетат вводят подкожно при клинически изолированном синдроме и ремиттирующем рассеянном склерозе.

Глатирамера ацетат может вызывать головную боль, тревогу, депрессию, мигрень, тремор, миоклонус, судороги, тахикардию, аритмию, одышку, кашель, лейкопению, тромбоцитопению, лимфаденопатию, кожную сыпь, повышает АД, нарушает зрение и слух. При продолжительном применении к глатирамеру образуются антитела, не ослабляющие терапевтического действия. Противопоказан при тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, печени и почек.

Финголимод превращается сфингозинкиназой в активный Δ^1 -энантиомер финголимода фосфат. Он блокирует рецепторы сфингозин-1-фосфата на лимфоцитах. Циркулирующий сфингозин-1-фосфат перестает привлекать лим-

фоциты из лимфатических узлов в кровь. Лимфоциты не выходят в кровоток и не поступают в ЦНС. В нервной ткани уменьшаются лимфоцитарная инфильтрация и выраженность воспаления. Поддерживает жизнеспособность клеток и активирует ремиелинизацию.

При приеме внутрь биодоступность финголимода составляет 93%. Связь с белками плазмы - 99%. Накапливается в эритроцитах. Преобразуется в активный финголимод фосфат и окисляется изоферментом 4F2 цитохрома P450. Неактивные церамиды финголимода выводятся с мочой. Период полуэлиминации - 6-9 дней.

Финголимод принимают внутрь при ремиттирующем рассеянном склерозе. Побочное действие: гриппоподобные симптомы, головная боль, головокружение, парестезия, боль в спине, мигрень, депрессия, макулярный отек, одышка, кашель, брадикардия, повышение АД, лимфопения, диарея, герпесвирусные и грибковые инфекции. Противопоказан при недавно перенесенном инфаркте миокарда, нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности, синдроме слабости синусного узла, атриовентрикулярной блокаде II-III степеней, нарушениях мозгового кровообращения, приеме антиаритмических средств IA и III классов. Перед приемом и после приема первой дозы финголимода необходима регистрация ЭКГ, в течение часа подсчитывают пульс и измеряют АД. Для исключения макулярного отека больные должны регулярно обследоваться у офтальмолога. При нарушениях дыхания финголимод немедленно отменяют.

Производное лефлуномида **терифлуномид** ингибирует митохондриальный фермент дигидрооротатдегидрогеназу, катализирующую в пролиферирующих Т- и В-лимфоцитах синтез

оротовой кислоты - предшественника пи-римидиновых оснований для ДНК. Тормозит активацию лимфоцитов и их поступление в головной мозг. Не действует на медленно делящиеся лимфоциты, так как они мобилизуют «запасной» путь образования пиримидинов без участия дигидрооротатдегидрогеназы. Не нарушает противоинфекционный иммунитет.

Терифлуноид принимают внутрь. Он полностью всасывается из кишечника, 99% дозы связывается с белками плазмы. Выводится в неизменном виде преимущественно с желчью. Период полуэлиминации после многократного приема - 19 дней. Назначают при ремиттирующем рассеянном склерозе. Побочное действие: периферическая невропатия, повышение АД, угнетение кроветворения, тошнота, диарея, истончение волос. Противопоказан при тяжелой печеночной и почечной недостаточности, анемии, лейкопении, тромбоцитопении, ВИЧ-инфекции, туберкулезе. Перед началом приема те-рифлуноида подсчитывают количество лимфоцитов и тромбоцитов в крови, определяют активность печеночных ферментов, измеряют АД.

Для лечения рассеянного склероза вливают внутривенно рекомбинантные препараты моноклональных антител. В крови они подвергаются протеолизу на низкомолекулярные полипептиды и аминокислоты.

Натализумаб - гуманизированное моноклональное антитело, блокирует субъединицу $\alpha 4$ интегрин на презентирующих антигены Т-лимфоцитах и

других мононуклеарных клетках крови, препятствует взаимодействию инте-грин с молекулой адгезии VCAM-1, фибронектином, остеопонтином и другими лигандами. Нарушает прикрепление мононуклеарных клеток к эндотелию сосудов и их миграцию в воспаленные ткани, в том числе в головной мозг. В норме молекула адгезии VCAM-1 в головном мозге отсутствует. Под влиянием провоспалительных цитокинов она синтезируется в эндотелии сосудов мозга и нейроглии вблизи очага воспаления.

В ЦНС натализумаб тормозит взаимодействие субъединицы $\alpha 4$ интегрин Т-лимфоцитов с лигандами на нейронах и нейроглии. Это подавляет привлечение иммунных клеток в зону воспаления.

Натализумаб применяют для монотерапии ремиттирующей формы рассеянного склероза. Период полуэлиминации - 16 сут. Циркулирующие антитела повышают клиренс натализумаба втрое.

Примерно у 25% пациентов натализумаб вызывает озноб, головную боль, головокружение, астению, кожный зуд, крапивницу, у 1% развиваются тяжелые анафилактические реакции. Редко оказывает гепатотоксическое действие. При длительном применении значительно подавляет иммунитет, что сопровождается развитием тонзиллита, пневмонии, инфекций мочевыводящих путей и влагалища, герпетических инфекций. Самый опасный побочный эффект натализумаба - прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия. Это демиелинизирующее заболевание вызывает активированный в условиях иммунодефицита полиомавирус JCv.

Натализумаб противопоказан при прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии, злокачественных новообразованиях, высоком риске инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами. Недопустимо одновременное введение иммунодепрессантов и противоопухолевых средств (митоксантрона, циклофосфамида), интерферона бета и глатирамера ацетата.

Алемтузумаб - гуманизированное моноклональное антитело IgG₁ к антигену CD52 на мембране Т- и В-лимфоцитов, естественных киллеров, моноцитов, дендритных клеток. Гликопротеиновый антиген CD52 участвует в активации этих клеток. Алемтузумаб в присутствии комплемента вызывает лизис клеток, экспрессирующих молекулу CD52, и уменьшает поступление активированных лимфоцитов в ЦНС.

Алемтузумаб назначают больным ремиттирующим рассеянным склерозом. Период полуэлиминации - 23-30 ч. Может вызывать лихорадку с ознобом, головную боль, тошноту, рвоту, гемолитическую анемию, тромбоцитопению, аллергические реакции. Присоединяются инфекционные заболевания, вызванные бактериями, грибами, простейшими и вирусами. Противопоказан при острых инфекциях и обострении хронических инфекций, злокачественных новообразованиях.

Окрелизумаб - гуманизированное моноклональное антитело IgG₁ к мембранному антигену CD20 В-лимфоцитов. При участии комплемента вызывает лизис В-лимфоцитов перед их поступлением в ЦНС.

Окрелизумаб применяют при ремиттирующем и первично прогрессирующем рассеянном склерозе. Период полуэлиминации - 26 дней. Побочное дей-

ствие: бактериальные инфекции дыхательных путей и кожи, герпес. Противопоказан при вирусном гепатите В.

Средства для лечения рассеянного склероза противопоказаны при беременности, грудном вскармливании, людям моложе 18 лет.

тестовые задания

1. Противовоспалительное действие НПВС обусловлено:

- 1) ингибированием ЦОГ-2 и торможением синтеза простагландинов;
- 2) активацией молекул клеточной адгезии;
- 3) уменьшением выделения протеолитических ферментов из лизосом;
- 4) торможением продукции АТФ для фагоцитоза и синтеза медиаторов воспаления;
- 5) усилением дегрануляции тучных клеток.

2. Анальгетическое действие НПВС обусловлено:

- 1) уменьшением гипералгезии в очаге воспаления;
- 2) повышенной продукцией интерлейкина-1, гистамина и серотонина в очаге воспаления;
- 3) ограничением экссудации в замкнутых полостях;
- 4) повышением образования простагландина E_2 в головном мозге;
- 5) усилением тормозящего влияния антиноцицептивной системы на болевые центры.

3. Синтез простагландинов в очаге воспаления селективно тормозят:

- 1) индометацин;
- 2) мелоксикам;
- 3) эторикоксиб;
- 4) целекоксиб;
- 5) диклофенак.

4. Блокаторы H_1 -рецепторов применяют при:

- 1) язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;
- 2) крапивнице;
- 3) ангионевротическом отеке;
- 4) аллергических рините и конъюнктивите;
- 5) реакции отторжения трансплантата.

5. Циклоспорин:

- 1) нарушает фосфатазную активность кальциневрина;
- 2) нарушает перемещение фактора транскрипции в ядро Т-лимфоцитов;
- 3) уменьшает экспрессию гена ФНО α ;
- 4) повышает экспрессию гена интерлейкина-2;
- 5) активует Т-лимфоциты-хелперы.

6. Такролимус применяют при:

- 1) трансплантации костного мозга;
- 2) трансплантации сердца, почки и печени;
- 3) атопическом дерматите;
- 4) ревматоидном артрите.

7. При ревматоидном артрите применяют:

- 1) адалимумаб;
- 2) базиликсимаб;
- 3) инфликсимаб;
- 4) этанерцепт;
- 5) ведолизумаб.

8. Глатирамера ацетат:

- 1) по структуре близок белкам миелина;
- 2) уменьшает продукцию нейротрофического фактора в головном мозге;
- 3) повышает активность Т-лимфоцитов-хелперов;
- 4) активирует Т-лимфоциты-супрессоры;
- 5) повышает продукцию противовоспалительных цитокинов.

ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ, ПРОТИВОВИРУСНЫЕ И ПРОТИВОПАРАЗИТАРНЫЕ СРЕДСТВА

При проведении противомикробной, противовирусной и противопаразитарной терапии лекарственное средство воздействует не только на пациента, но и на возбудителя, вызвавшего инфекцию. Селективное действие обусловлено влиянием лекарственных средств на специфические для микроорганизмов метаболические процессы, ферменты и структурные молекулы.

Лечебному действию лекарственных средств противостоит резистентность патогенных микроорганизмов. Различают природную и приобретенную резистентность:

- природная резистентность обусловлена отсутствием у микроорганизмов мишени для действия лекарств или ее недоступностью вследствие низкой проницаемости барьеров или первичной ферментативной инактивации;
- приобретенная резистентность формируется в результате спонтанных мутаций у микроорганизмов и последующей селекции резистентных штаммов.

АНТИСЕПТИКИ И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Антисептики и дезинфицирующие средства в отличие от химиотерапевтических средств обладают универсальным противомикробным спектром, направленным против бактерий, грибов, простейших и вирусов. Различия между антисептиками и дезинфицирующими средствами недостаточно четкие: ряд лекарственных средств в малых концентрациях используют как антисептики, в высоких концентрациях - с целью дезинфекции. Обе группы препаратов при резорбтивном действии токсичны для человека.

Антисептики (от греч. *anti* - против, *septicus* - гнойный, гнилостный) уничтожают патогенные микроорганизмы в ранах, на коже и слизистых оболочках, как правило, вызывают гибель микроорганизмов. Антисептики используют для профилактики и лечения инфекций (табл. 75.1).

Дезинфицирующие средства (от лат. *de* - устранение, *inficio, infectum* - заражать) применяют в бактерицидных концентрациях, чтобы предупредить распространение инфекций: для обеззараживания медицинских инструментов, материалов, приборов, помещений, посуды, выделений больных.

Антисептики и дезинфицирующие средства нашли применение не только в клинической медицине, но и в гигиене (антисептические мыла, шампуни, кремы, лосьоны, зубные пасты), эпидемиологии (санация носителей микроорганизмов), производственной технологии (консервация продуктов и материалов, обработка технологического оборудования).

Антисептики должны в низких концентрациях вызывать гибель микроорганизмов, сохранять активность в присутствии белков. Они не должны раздражать ткани, нарушать заживление ран, всасываться в кровь с кожи и слизистых

Таблица 75.1. Применение антисептиков

Профилактическое применение	Лечебное применение
▶ Гигиеническая обработка рук, обработка рук хирурга	▶ Обработка послеоперационных, посттравматических ран
▶ Обработка кожи и слизистых оболочек перед манипуляциями (инъекции, пункции, биопсии, интубации)	▶ Местное лечение инфекций кожи, слизистых
▶ Обработка пупочной раны, глаз, кожи новорожденных. ▶ Обработка кожи больных сахарным диабетом, онкологическими и гематологическими заболеваниями	▶ Лечение инфекций мочевыводящих путей ▶ Деконтаминация кишечника в отделении стационарах

оболочек, вызывать аллергию. Дезинфицирующие средства не должны вызывать коррозию металлов, окрашивать обрабатываемые предметы, иметь запах.

Создателями антисептики являются венгерский акушер Игнац Филипп Земмельвейс (1818-1865) и английский хирург Джозеф Листер (1827-1912). Ассистент акушерской клиники в Вене Земмельвейс столкнулся со страшной статистикой: в одном из родильных отделений около 30% женщин умирали. На 2-3-й день после родов у них появлялась лихорадка, а все попытки помочь оказывались тщетными. В другом родильном отделении той же больницы смертность была втрое ниже. Земмельвейс заметил, что в этом отделении не занимались студенты, проходившие практику в анатомическом театре. Окончательно все прояснилось в 1847 г., когда в Вене умер профессор судебной прокуратуры Коллешко, порезавший палец во время вскрытия. Картина смерти профессора была такой же, как у жертв родильной горячки. Земмельвейс предположил, что причиной послеродового заражения стал трупный яд. Он потребовал от врачей и студентов, работавших в акушерском отделении, переодеваться и мыть руки хлорной известью. В результате этих мероприятий смертность значительно уменьшилась. Открытие Земмельвейса подверглось насмешкам со стороны медицинского сообщества Австрии. Оскорбленный врач уехал в Венгрию, в Пешт, но нападки на него продолжались. Только в России венгерский акушер нашел союзников. В Петербургском повивальном институте, ссылаясь на работы Земмельвейса, рекомендовали отделять лихорадящих рожениц от здоровых, окуривать палаты парами хлора, следить за чистотой белья, вымораживать тюфяки и подушки. Земмельвейса поддержал Николай Иванович Пирогов.

Лорда Листера современники называли *medicorum facile princeps* (лат. - самый великий врач). Он спас больше жизней, чем погибло за все войны истории. Листер использовал в качестве антисептика фенол (карболовую кислоту), противомикробные свойства которого описал французский аптекарь Лемер. По способу Листера в операционной комнате распыляли пары фенола, руки хирурга перед операцией и

операционное поле обмывали раствором фенола. После операции рану дренировали и закрывали несколькими слоями марли, пропитанной фенолом.

катионные детергенты

Катионные детергенты (от лат. *detergeo* - стирать, чистить) имеют липо-фильный и гидрофильный фрагменты, которые обеспечивают поверхностно-активные свойства. Детергенты взаимодействуют с фосфолипидами цитоплазматической мембраны микроорганизмов, повышают ее проницаемость и даже вызывают разрывы с выходом из клеток воды, ионов, метаболитов, фрагментов белков и нуклеиновых кислот. Детергенты вызывают гибель многих микроорганизмов: стафилококков, стрептококков, гонококка, кишечной и синегнойной палочки, клебсиеллы пневмонии, протей, бледной трепонемы, хламидий, грибов, трихомонады, вируса простого герпеса. Противомикробный эффект катионных детергентов ослабляют анионные поверхностно-активные вещества, поэтому не следует перед применением детергентов смывать грязь мылом. Детергенты адсорбируются пористыми и волокнистыми материалами (каучук, хлопок).

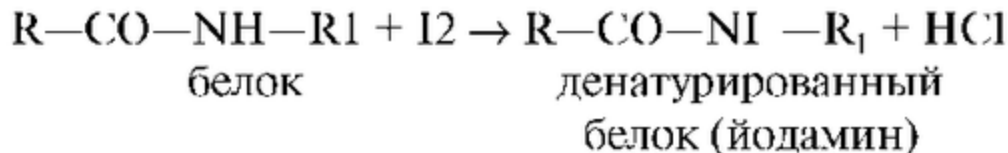
Четвертичное аммонийное соединение **бензалкония хлорид** оказывает выраженное противомикробное действие. Применяется для антисептической обработки порезов, ссадин, ожогов, мест укусов насекомых (спрей), лечения

инфекций полости рта, гортани и глотки (таблетки для рассасывания). При введении во влагалище коагулирует слизь и создает барьер для движения сперматозоидов, повреждает их мембрану, показан для местной контрацепции (вагинальные таблетки, капсулы, суппозитории, крем).

Бензилдиметилмиристоиламинопропиламмоний, применяемый под торговым названием **мирамистин***, обладает широким противомикробным спектром, ослабляет раневое воспаление, адсорбирует гнойный экссудат, стимулирует регенерацию. Этот антисептик применяют в растворе для обработки гнойных ран, ожогов, лечения пиодермии, грибковых поражений кожи, впрыскивают в мочеиспускательный канал при урологических инфекциях, вводят в верхнечелюстную пазуху при гайморите, назначают для полосканий горла и полости рта при тонзиллите, ларингите, стоматите.

галогенсодержащие антисептики

Галогенсодержащие антисептики представлены соединениями йода и хлора. Они обладают высокой активностью против грамположительных и грамотрицательных бактерий, оказывают дезодорирующее действие (от лат. *de* - устранение, *odor* - запах), так как способствуют окислению органических веществ в нитраты. Механизм бактерицидного эффекта галогенов обусловлен денатурацией белков микроорганизмов с образованием йодаминов или хлораминов:



Йод в 5% спиртовом растворе вызывает гибель бактерий в течение минуты, гибель спор - через 15 мин. Частично всасывается с поверхности кожи, обладает прижигающим действием. Применяется для обработки операционного поля, краев раны, пальцев хирурга, смазывания кожи при ссадинах и порезах.

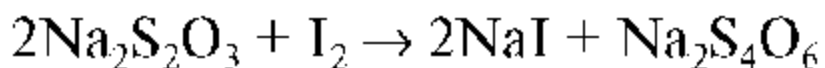
Препарат длительного действия **повидон-йод*** представляет собой йодо-фор - йодид поливинилпирролидона, содержащий 0,1-1% элементарного йода. При контакте с тканями постепенно освобождает элементарный йод, не раздражает кожу и слизистые оболочки. Повидон-йод применяют для обработки рук хирурга, операционного поля, ран, ожогов, полоскания рта и горла (раствор, спрей), стерилизации хирургических инструментов (раствор), местного лечения инфекционных заболеваний в гинекологии (вагинальные суппозитории).

Препараты йода противопоказаны при заболеваниях щитовидной железы, почечной недостаточности, дерматитах, беременности, новорожденным. Их отменяют перед применением радиоактивного йода и на период грудного вскармливания.

Йод при случайном приеме внутрь вызывает ожог слизистой оболочки полости рта, пищевода, желудка и кишечника. У пострадавших появляются сильная боль, слюнотечение, жажда, неукротимая кровавая рвота, диарея. Если в желудке была пища, богатая углеводами, то рвотные массы окрашиваются

в синий цвет. При попадании паров йода в дыхательные пути возникает отек гортани. В тяжелых случаях развиваются судороги и ожоговый шок вследствие боли и гиповолемии.

При отравлении йодом желудок промывают водой, 0,5% раствором натрия тиосульфата или болтушкой с крахмалом до тех пор, пока промывные воды перестанут окрашиваться в синий цвет. Натрия тиосульфат в 30% растворе вливают в вену, чтобы перевести молекулярный йод в безопасный йодид (химический антагонизм):



При тяжелом отравлении могут потребоваться противошоковые реанимационные мероприятия, при отеке гортани - интубация трахеи или трахеотомия.

Дихлорсодержащее производное бигуанида **хлоргексидин** как соединение хлора связывается с аминокгруппами белков микроорганизмов. Он нарушает биоэнергетику, повреждает нуклеиновые кислоты бактерий, бледной трепоне-мы, хламидий и простейших. Длительно сохраняет противомикробную активность, препятствует размножению микроорганизмов в течение 6 ч. Хлоргексидин применяют для обработки операционного поля, рук хирурга, лечения раневой инфекции (раствор, спрей), стоматита, гингивита (стоматологический гель, таблетки для рассасывания), цистита, вагинита, профилактики венерических заболеваний (суппозитории).

препараты кислот и щелочей

Кислоты и щелочи денатурируют белки и нарушают проницаемость мембран. Кислоты коагулируют белки, щелочи оказывают колликовационное действие. Обладают бактерицидным, фунгицидным и инсектицидным эффектами.

Борную кислоту в спиртовом растворе применяют при отите без повреждения барабанной перепонки, в форме мази и пасты - при дерматите, пиодермии, опрелости. Борная кислота всасывается в кровь из ран, с поврежденной кожи и слизистых оболочек, проникает в органы и ткани. У детей всасывается также с неповрежденной кожи. Создает высокую концентрацию в костях (80% дозы), проникает в печень, почки и головной мозг (1-2%), кумулирует. Выводится с мочой в неизмененном виде: около 50% молекул за 12 ч, остальная часть - в течение 5-7 дней. Противопоказана при тяжелых заболеваниях почек, беременности, грудном вскармливании, людям моложе 18 лет.

При резорбтивном действии, чаще возникающем у детей, борная кислота может вызывать тяжелое отравление. Через сутки после ее нанесения на кожу и слизистые оболочки появляются покраснение и сыпь, возникают психомоторное возбуждение, судороги, угнетение дыхания, сосудистый коллапс, метаболический ацидоз. Позднее присоединяются поражение почек (олигурия, альбуминурия) и гипохромная анемия (нарушается синтез эритропоэтина). Для оказания неотложной помощи необходимы форсированный диурез с добавлением к диализирующему раствору натрия гидрокарбоната, гемодиализ

и перитонеальный диализ. Осмотическое мочегонное средство маннитол не только ускоряет экскрецию борной кислоты, но и образует с ней прочный комплекс, выводимый с мочой. Профилактический и лечебный эффект при отравлении оказывает рибофлавин.

Цинка гиалуронат диссоциирует в ране с освобождением цинка и гиалуро-новой кислоты. Вызывает гибель многих патогенных микроорганизмов, включая золотистый стафилококк, стрептококки, кишечную и синегнойную палочки. Стимулирует фагоцитоз бактерий и продуктов некроза в нейтрофилах и макрофагах, является антиоксидантом. Гиалуро-новая кислота как средство заместительной терапии улучшает процессы регенерации: усиливает синтез коллагена и миграцию фибробластов в зону поражения, активизирует ангиогенез и эпителизацию. Цинка гиалуронат оказывает противовоспалительное и местное анестезирующее действие. Не всасывается в кровь.

Раствор и гель цинка гиалуроната наносят на плохо заживающие, инфицированные раны, пролежни, трофические язвы и свищи. Препарат может вызывать гиперемию и жжение, противопоказан при беременности, грудном вскармливании.

Азелаиновая кислота (гептан-1,7-дикарбоновая кислота) обладает бакте-риостатической активностью против *Propionibacterium acnes* и *Staphylococcus epidermidis*. Уменьшает содержание свободных жирных кислот в эпидермисе, тормозит пролиферацию кератиноцитов и аномальных меланоцитов, препятствует пигментации кожи. При нанесении на кожу хорошо проникает в эпидермис и дерму, меньше 4% всасывается в кровь. Применяется в виде крема при акне (угревой сыпи) и патологической гиперпигментации кожи. Улучшение наступает через 2-4 нед, курс лечения - 1-3 мес. У части больных азелаи-новая кислота вызывает шелушение, зуд и жжение кожи.

Аммиак представляет собой бесцветный газ с резким раздражающим запахом. В качестве антисептика его применяют в 10% водном растворе (нашатырный спирт). Аммиак обладает свойствами едкой щелочи и вызывает разрыхление (колликвацию) белков микроорганизмов. Применяют для мытья рук перед хирургической операцией, наносят на кожу в местах укуса насекомых для нейтрализации их кислых продуктов и уменьшения боли.

Раствор аммиака при приеме внутрь вызывает тяжелое отравление. В пищеводе и желудке он растворяет слизь и денатурирует белки с образованием рыхлых щелочных альбуминатов. Ткани разрыхляются и размягчаются без образования струпа, возникает колликвационный некроз. Аммиак глубоко проникает в ткани, вызывает ожог пищеварительного тракта и ожоговый шок. Через несколько дней возможна перфорация пищевода и желудка, развиваются геморрагическая пневмония, медиастинит, гнойный плеврит, поддиафраг-мальный абсцесс, перитонит. Пары аммиака вызывают конъюнктивит, отек гортани и легких, одышку, цианоз, мучительный кашель с отхаркиванием крови и слизистой оболочки бронхов.

Для оказания неотложной помощи промывают желудок водой с добавлением молока или куриного яйца. Спустя 1-2 ч после отравления промывание создает опасность перфорации. Недопустимы вызов рвоты (риск аспира-ционной пневмонии и перфорации), а также прием слабительных средств и

энтеросорбентов. Проводят противошоковые мероприятия и профилактику отека легких. Препараты глюкокортикоидов назначают с большой осторожностью, так как они повышают риск перфорации.

препараты окислителей

Окислители окисляют белки, нуклеиновые кислоты и липиды микроорганизмов и оказывают антисептическое действие. **Калия перманганат** - это фиолетовые кристаллы или мелкий порошок с металлическим блеском. Слабые растворы имеют розовую окраску, концентрированные - темно-фиолетовую. Растворы окрашивают ткани в коричневый цвет.

Под влиянием органических веществ калия перманганат выделяет сильный окислитель - атомарный кислород, а также образует диоксид марганца.



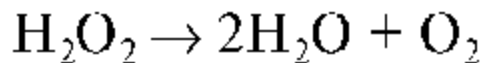
Калия перманганат вызывает гибель многих микроорганизмов. Оказывает дезодорирующее и вяжущее (за счет диоксида марганца) действие. Растворы калия перманганата применяют для промывания ран, полоскания рта и горла, смазывания язвенных и ожоговых поверхностей, спринцеваний и промываний в гинекологической и урологической практике. Слабыми растворами калия перманганата промывают желудок при отравлениях морфином, никотином, цианидами, фосфором. Атомарный кислород быстро окисляет эти вещества в неактивные продукты (химический антагонизм).

При попадании внутрь калия перманганат вызывает глубокий ожог пищевода и желудка. Возникают резкая боль, слюнотечение, рвота и диарея с кровью. Слизистая оболочка полости рта и глотки отечная, темно-коричневого или фиолетового цвета, покрыта кровоточащими эрозиями. При тяжелом отравлении развиваются отек гортани с механической асфиксией, болевой шок, судороги, сердечно-сосудистые расстройства, гиперкалиемия. Калия перманганат может окислять двухвалентное железо

гемоглобина в трехвалентное метгемоглобина. В отдаленные сроки после отравления сохраняется опасность пневмонии, геморрагического колита, нефропатии, гепатита.

Для удаления калия перманганата и ослабления его прижигающего действия полость рта, пищевод и желудок промывают либо смесью водорода пероксида и уксусной кислоты, либо раствором аскорбиновой кислоты, образующей с калия перманганатом нетоксическое соединение - 2,3-дикетоглуоновую кислоту.

Водорода пероксид (перекись водорода*) под влиянием каталазы тканей расщепляется с выделением слабого окислителя - молекулярного кислорода (из 1 мл 3% раствора образуется 10 мл кислорода).



Оказывает дезодорирующее и слабое противомикробное действие, но хорошо очищает раны, язвы, полости за счет бурного выделения пузырьков кислорода. На границе раздела кровь-кислород ускоряется активация протромбина (фактор свертывания крови II) в тромбин.

Раствор водорода пероксида применяют для полоскания рта и горла при стоматите, тонзиллите и фарингите, промывания гнойных ран, спринцеваний в гинекологической практике, остановки капиллярного кровотечения.

Водорода пероксид при ошибочном употреблении внутрь вызывает глубокий колликативный некроз слизистых оболочек. Пузырьки молекулярного кислорода могут попадать в кровеносное русло, что создает опасность газовой эмболии легочной артерии, сосудов головного мозга, портальной системы. Неотложная помощь включает сердечно-сосудистую реанимацию и устранение последствий эмболии.

Мочевины пероксид представляет собой комплекс водорода пероксида с мочевиной. Оказывает противомикробное и кератолитическое влияние, увлажняет и смягчает кожу. Применяют местно в растворе при воспалительных заболеваниях в гинекологии, сухости кожи, гиперкератозе, капиллярном кровотечении, для полосканий при стоматите и тонзиллите.

препараты альдегидов, фенола и красителей

Средства группы альдегидов алкилируют аминогруппы и тиолы белков микроорганизмов. **Формальдегид** (газ с резким запахом) в 1-10% растворах вызывает гибель микроорганизмов и спор в течение 1-6 ч, уплотняет эпидермис, закрывает протоки потовых желез и тормозит выделение пота. Выпускается в форме 36,5-37,5% растворов (формалин*) и 3,7% геля. Раствором формалина* (0,5%) стерилизуют инструменты и медицинское оборудование, консервируют ткани. Гель и смесь формалина* с этанолом и одеколоном (формидрон*) наносят на кожу при повышенном потоотделении.

Соединение формальдегида и аммиака **метенамин** в водной среде медленно высвобождает формальдегид:



Метенамина кальция хлорид принимают внутрь как антисептическое и противовоспалительное средство при начальных симптомах простудных заболеваний.

Хлорнитрофенол в малых концентрациях оказывает фунгицидное действие, в высоких - вызывает гибель многих бактерий, в том числе синегнойной палочки и протей. Применяют в растворе при грибковом поражении кожи и бактериальной инфекции, осложненной заражением грибами.

Ихтаммол - продукт сухой перегонки битуминозных сланцев, содержит 10,5% органически связанной серы (аммониевые соли сульфокислот сланцевого масла). Имеет вид черной сиропобразной жидкости с резким запахом и вкусом. Обладает антисептическим, противовоспалительным и местным анестезирующим эффектами, улучшает кровообращение и регенерацию. Ихтам-мол в форме мази

наносят на кожу при ожогах, рожистом воспалении, пиодермии. Применяют в форме вагинальных суппозиториях при воспалительных заболеваниях органов малого таза.

Красители обладают окислительно-восстановительными свойствами как акцепторы и доноры ионов водорода. Восстанавливаются в бесцветную

лейкоформу и нарушают транспорт электронов в дыхательной цепи микроорганизмов. К красителям наиболее чувствительны грамположительные кокки. **Бриллиантовый зеленый** применяют в форме спиртового раствора для смазывания ссадин, порезов, гнойничков на коже, краев век при блефарите. Производное фенотиазина **метилтиониния хлорид** в водном растворе наносят на кожу при ожогах и пиодермии, применяют для промываний при цистите и уретрите.

препараты нитрофуранов

Нитрофураны имеют нитрогруппу ($-\text{NO}_2$) в положении C_3 и различные заместители при C_2 фуранового кольца. В цитоплазме, ЭПР и на внешней мембране митохондрий микроорганизмов нитрофураны восстанавливаются флавопротеиновыми нитроредуктазами. На первом этапе 5-нитрогруппа восстанавливается до радикала нитроаниона. В аэробных условиях нитроанион быстро окисляется с образованием супероксидного радикала (O_2^-). Затем супероксид подвергается спонтанной или ферментативной дисмутации с появлением гидроксильного радикала ($\text{OH}^\cdot$) и перекиси водорода (H_2O_2). Свободные радикалы и перекисные продукты повреждают ДНК микроорганизмов. У них отсутствуют или проявляют низкую активность антиоксидантные ферменты (каталаза, глутатионредуктаза), что усиливает генотоксическое действие нитрофуранов. Резистентность к нитрофуранам обусловлена мутацией генов нитроредуктаз.

В качестве антисептика применяют **нитрофурал**. Он подавляет стафилококки, стрептококки, клостридию газовой гангрены, кишечную палочку, шигеллы, сальмонеллы, холерный вибрион, лямблии, трихомонады, грибы и крупные вирусы. Применяют в водном растворе для орошения гнойных ран, пролежней, язв, ожогов, лечения конъюнктивита, промывания верхнечелюстной пазухи, плевры, мочевого пузыря, в спиртовом растворе назначают при хроническом гнойном отите, в форме глазной мази наносят на края век при блефарите. Нитрофурал может вызывать дерматит.

соли металлов

Соли металлов в низких концентрациях блокируют сульфгидрильные группы ферментов, в больших концентрациях образуют альбуминаты с белками микроорганизмов. При контакте с тканями соли металлов оказывают вяжущее, раздражающее или прижигающее действие в зависимости от растворимости альбуминатов. Освальд Шмидеберг согласно характеру альбуминатов расположил металлы в следующий ряд:

$\text{Al}, \text{Pb} \dots \text{Zn}, \text{Cu}, \text{Ag} \dots \text{Hg}$

Соли алюминия и свинца образуют на поверхности тканей плохо растворимые плотные альбуминаты, уплотняют коллоиды внеклеточной жидкости, слизи и экссудатов, покрывают кожу и слизистые оболочки пленкой, защищающей окончания чувствительных нервов, суживают сосуды и уменьшают их

проницаемость. Оказывают вяжущее и местное противовоспалительное действие. Металлы средней части ряда образуют при взаимодействии с белками альбуминаты промежуточной плотности, в низких концентрациях проявляют вяжущие свойства, в более высоких концентрациях оказывают раздражающее действие. Соли ртути хорошо диссоциируют на ионы и образуют растворимые рыхлые альбуминаты, не препятствующие глубокому проникновению ионов в ткани. При этом возникают выраженное раздражение и прижигающий эффект. В ряду Шмидеберга противомикробное действие возрастает от алюминия к ртути.

Свинца ацетат в водном растворе применяют для примочек и компрессов при воспалительных заболеваниях кожи и слизистых оболочек.

Цинка сульфат назначают в глазных каплях при конъюнктивите, в водном растворе для смазывания гортани при ларингите, спринцеваний при уретрите и вагините. **Цинка оксид** применяют в формах присыпки, мази, пасты, линимента при воспалительных заболеваниях кожи.

Соли серебра оказывают бактерицидное действие на грибы, стафилококки, стрептококки, кишечную, синегнойную палочки и другие грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы. **Серебра нитрат** (ляпис*) в малых концентрациях обладает вяжущим и противовоспалительным эффектами, в больших концентрациях прижигает ткани. Ляписный карандаш* применяют при эрозиях, язвах, избыточных грануляциях, трещинах кожи. Коллоидный раствор **серебра протеината** применяют в назальных каплях при насморке и синусите.

амбазон, диоксидин

Производное тиосемикарбазона **амбазон** оказывает бактериостатическое действие на пневмококк, зеленящий и гемолитический стрептококки. Таблетки рассасывают в полости рта при стоматите, гингивите, тонзиллите, фарингите.

Производное хиноксалина **диоксидин*** (гидроксиметилхиноксалиндиок-сид) обладает широким антибактериальным спектром и бактерицидным эффектом. К нему наиболее чувствительны анаэробные бактерии: клостридии, бактероиды, пептострептококки, актиномицеты. Подавляет синегнойную палочку. Группы NO диоксида* в анаэробной среде преобразуются в свободные радикалы, повреждающие ДНК бактерий. Резистентность микроорганизмов развивается медленно, она не является перекрестной с антибиотиками.

Диоксидин* всасывается в кровь с раневой поверхности и слизистой оболочки полостей, поэтому при его местном применении необходимо тщательно контролировать дозы. После внутривенного введения диоксидин* хорошо проникает в органы и ткани, выводится в неизмененном виде с мочой.

Диоксидин* в растворе и мази назначают местно при открытых переломах с обширным повреждением и гнойной инфекцией мягких тканей, остеомиелите, трофических язвах, гранулирующих ранах после глубоких ожогов. Его применение после пересадки кожи уменьшает частоту гнойных осложнений и отторжения трансплантатов. При гнойном воспалении легких и плевры

диоксидин* вводят внутриплеврально или эндобронхиально, при перитоните вливают в брюшную полость.

Внутривенные капельные инфузии диоксида* допустимы только при тяжелой анаэробной инфекции и заражении синегнойной палочкой, если возбудители резистентны к основным антибактериальным средствам.

Серьезный недостаток диоксида* - повреждающее влияние на надпочечники. В дозах, в 10 раз превышающих терапевтическую дозу, он вызывает деструкцию коры надпочечников и тормозит продукцию глюкокортикоидов.

При вливании в вену диоксидин* вызывает у 7-10% больных головную боль, озноб, судороги икроножных мышц, кожную сыпь. Эндобронхиальное введение опасно из-за развития бронхоспазма. Диоксидин* противопоказан при недостаточности надпочечников, во время беременности и грудного вскармливания, детям раннего возраста (выявлены тератогенный, эмбриотоксический и мутагенный эффекты).

алкалоиды

Алкалоиды травы маклеи (род *Macleaya*) сангвинарин и хелеритрин имеют четвертичное бензафенантридиновое строение. Применяют антисептик **сан-гвинарина гидросульфат + хелеритрина гидросульфат**. Он оказывает бактериостатическое действие на метициллинрезистентные штаммы золотистого стафилококка, стрептококки, ванкомицинрезистентные штаммы энтерококков, кишечную палочку, протей, клебсиеллу пневмонии, синегнойную палочку, нарушает размножение грибов рода *Candida* и возбудителей кожных микозов. Сангвинарин и хелеритрин нарушают у бактерий формирование перегородки, при митозе разделяющей клетку на две дочерних клетки. Они препятствуют перемещению к центру клетки белков, образующих Z-кольцо, необходимое для сборки перегородки. У грибов тормозят синтез эргостерина как ингибиторы Δ^{14} -редуктазы.

Сангвинарин и хелеритрин нарушают в макрофагах образование ядерного фактора кВ и ингибируют митоген-активированную протеинкиназу. Это сопровождается репрессией генов и торможением синтеза ЦОГ-2, 5-липоксигеназы и индуцируемой NO-синтазы с развитием противовоспалительного

эффекта. Сангвинарин уменьшает хемотаксис нейтрофилов в зону воспаления, их адгезию к эндотелию сосудов, дегрануляцию и фагоцитарную активность; хелеритрин ускоряет апоптоз нейтрофилов.

Сангвинарина гидросульфат + хелеритрина гидросульфат применяют местно в спиртовом растворе и в форме линимента при инфекционно-воспалительных заболеваниях кожи и слизистых оболочек: пиодермии, дерматоми-козе, ожогах, пародонтите, стоматите, тонзиллите, отите, гинекологических инфекциях. Принимают внутрь в таблетках при дизентерии и пищевой токсико-инфекции.

Сангвинарин слабо ингибирует холинэстеразу, поэтому противопоказан при эпилепсии, гиперкинезах, ИБС, тяжелых заболеваниях печени и почек, беременности, грудном вскармливании, детям до 3 лет.

Глава 76 АНТИБИОТИКИ

Антибиотики - химиотерапевтические средства микробного происхождения и их полусинтетические производные, селективно подавляющие в организме больных возбудителей инфекционных заболеваний и клетки злокачественных опухолей. Термин «антибиотик» (от греч. *anti* - против, *bios* - жизнь) в 1944 г. предложил американский микробиолог Зельман Ваксман.

Антибиотики классифицируют по противомикробному спектру, характеру и механизму токсического действия на микроорганизмы, клиническому применению.

1. Классификация по противомикробному спектру.

► Антибиотики широкого спектра (подавляют грамположительные кокки и грамотрицательные бактерии кишечной группы): полусинтетические аминопенициллины, карбоксипенициллины и уреидопенициллины, це-фалоспорины III-V генераций, карбапенемы, циклосерин, рифампицин, аминогликозиды, тетрациклины, глицилциклины, хлорамфеникол.

► Антибиотики условно широкого спектра (подавляют грамположительные кокки и внутриклеточные микроорганизмы): макролиды.

► Антибиотики узкого спектра:

- подавляют грамположительные микроорганизмы: природные пенициллины, оксациллин, цефалоспорины I-II генераций, гликопептиды, липогликопептиды, бацитрацин, липопептиды, грамицидин С, линкозамиды, мупироцин ;

- подавляют грамотрицательные микроорганизмы: полимиксин В, противогрибковые полиеновые антибиотики, гризеофульвин.

2. Классификация по характеру противомикробного действия.

► Бактерицидные (вызывают гибель микроорганизмов): пенициллины, це-фалоспорины, карбапенемы, гликопептиды, липогликопептиды, бацитрацин, липопептиды, полимиксин В, рифампицин, аминогликозиды.

► Бактериостатические (останавливают размножение микроорганизмов): тетрациклины, глицилциклины, хлорамфеникол, линкозамиды, мупироцин.

антибиотики, нарушающие синтез клеточной стенки микроорганизмов (бактерицидные)

β-Лактамные антибиотики

Антибиотики группы β-лактамов - пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы - составляют около половины применяемых в мире антибиотиков. Они нарушают синтез клеточной стенки микроорганизмов, их селективное действие обусловлено отсутствием такой стенки в клетках человека. Антибиотики группы β-лактамов оказывают бактерицидное действие преимущественно на размножающиеся микроорганизмы, поэтому нерационально их совместное применение с бактериостатическими средствами, останавливающими размножение.

Антибиотики группы пенициллина

История антибиотикотерапии начинается с открытий английского микробиолога Александра Флеминга (1881-1955). В 1928 г. он выделил из слез лизоцим и установил его губительное действие на бактерии, спустя год открыл противомикробные свойства зеленой плесени. В то время Флеминг работал в Лондоне, в микробиологической лаборатории госпиталя Святой Марии. После возвращения из отпуска ученый обратил внимание на лизис колоний золотистого стафилококка в чашке с агаром, загрязненной плесенью. Противомикробное действие оказывал также «фильтрат плесневого бульона». Флеминг предположил, что плесень *Penicillium notatum* выделяет

¹ От лат. *nosocomium* - больница, греч. *nosokomeo* - ухаживать за больным.

активное противомикробное вещество - пенициллин. Выступление Флеминга 13 сентября 1929 г. на заседании Медицинского исследовательского клуба при Лондонском университете и его статья о пенициллине в «Британском медицинском журнале» (1929) остались незамеченными, на десятилетие о первом антибиотике забыли.

Исследования возобновили ученые из Оксфордского университета фармаколог Хоуард Флори (1898-1969) и биохимик Эрнст Борис Чейн (1906-1979). Продуцентом пенициллина стал сохраненный Флемингом штамм *Penicillium notatum*, 800 других обследованных видов зеленой плесени оказались неактивными. Чейн выделил из культуральной жидкости бензилпенициллин и установил его β -лактамную структуру, Флори в эксперименте доказал противомикробное действие этого вещества. Первые препараты были плохо очищенными и содержали всего 10% бензилпенициллина. Несмотря на это, бензилпенициллином удалось вылечить несколько больных тяжелыми стафилококковыми и стрептококковыми инфекциями.

Во время Второй мировой войны возникла опасность вторжения немецких войск в Великобританию. Сотрудники лаборатории по изучению пенициллина приняли решение об уничтожении аппаратуры для его получения и основополагающих документов. Важно было сохранить только драгоценный штамм *Penicillium*. Несколько членов научной группы нанесли споры плесени на одежду. Предполагалось, что хотя бы один из них останется в живых и сможет продолжить исследования.

Британский парламент отказал Флори в финансировании промышленного выпуска пенициллина. Тогда Флори перенес работы в США, где на средства фармацевтической компании «Мерк» был открыт завод для производства пенициллина. Первым американским пациентом оказалась 33-летняя медсестра Энн Миллер. Она сама лечила четырехлетнего сына от стрептококковой ангины, мальчик вскоре поправился, но тяжело заболела мать. 14 февраля 1942 г. Энн Миллер была доставлена в госпиталь Нью-Хейвена с диагнозом: стрептококковый сепсис. Через месяц ее состояние стало критическим. Так случилось, что в соседней палате лежал друг Хоуарда Флори Джон Фултон. С согласия Флори он договорился с компанией «Мерк», и вскоре бесценный пенициллин в сопровождении полиции был доставлен в госпиталь. После нескольких инъекций температура у больной стала нормальной, а в мае Энн Миллер полностью выздоровела. Ее навещал приехавший в США Александр Флеминг. В 1990 г. 82-летнюю Энн Миллер чествовали в Вашингтоне как национальную героиню.

В 1945 г. А. Флемингу, Х. Флори и Э. Чейну была присуждена Нобелевская премия (вначале предлагалось половину премии отдать Флемингу, но затем она была разделена на три равные части). Газеты писали, что Флеминг сделал для победы над фашизмом больше, чем 25 дивизий.

В Советском Союзе препарат пенициллина создала микробиолог Зинаида Виссарионовна Ермольева (1898-1974). После долгих поисков Ермольева и ее сотрудники установили, что штамм плесени *Penicillium crustosum* выделяет вещество, подавляющее патогенные микроорганизмы в 4-8 раз сильнее, чем штамм Флеминга. Советский препарат получил название «пенициллин-крустозин». Его клинические испытания были проведены в московском эвакогоспитале № 5004 (на его базе работала кафедра общей хирургии 1-го Московского медицинского института, возглавляемая И.Г. Руфановым). Пенициллин вводили 25 раненым солдатам с тяжелой формой сепсиса. Все они поправились.

В 1943 г. на фабрике эндокринных препаратов в Москве началось производство отечественного бензилпенициллина. Антибиотик подвергали лиофильной сушке и рассыпали во флаконы. В таком виде он поступал во фронтовые госпитали.

В Москву с африканского театра военных действий приезжал Хоуард Флори для участия в сравнительном клиническом испытании советского и английского

пенициллинов. Он признал, что открытый в СССР штамм *Penicillium crustosum* оригинален, и советский пенициллин оказывает выраженное противомикробное действие. Свой непростой путь к созданию первого советского антибиотика Ермольева описала в известной монографии «Пенициллин» (1946).

Пенициллины представляют собой полярные гидрофильные дипептиды, производные 6-аминопенициллановой кислоты, состоят из тиазолидинового и β -лактамного колец.

Механизм бактерицидного действия пенициллинов - нарушение синтеза клеточной стенки микроорганизмов. У грамположительных микроорганизмов клеточная стенка построена из 50-100 слоев пептидогликана - полимерного соединения N-ацетилмурамовой кислоты и N-ацетилглюкозамина. Клеточная стенка грамотрицательных микроорганизмов состоит из 1-2 слоев пептидогликана, снаружи от нее расположена мембрана, содержащая липополисахариды.

В цитоплазме микроорганизмов синтезируется УДФ-ацетилмурамил-пентапептид. Он присоединяет дипептид D-аланин-D-аланин и связывает УДФ-ацетилглюкозамин с освобождением уридиновых нуклеотидов. Образуются полимеры пептидогликана.

На цитоплазматической мембране микроорганизмов находятся пенициллинсвязывающие белки с активностью транспептидазы. У золотистого стафилококка известно четыре варианта пенициллинсвязывающих белков, у кишечной палочки - семь.

Поперечные связи пептидогликана сформированы мостиками из пяти молекул глицина. Пентаглициновый мостик соединяет L-лизин N-ацетилмурамил-пентапептида с D-аланином в четвертом положении соседнего пептида. Для образования связи удаляется D-аланин, находящийся в пятом положении. Разрыв связи между двумя молекулами D-аланина катализирует транспептидаза пенициллинсвязывающих белков. Активный центр фермента связывает дипептид D-аланин-D-аланин.

Пенициллины проникают к цитоплазматической мембране микроорганизмов и с помощью β -лактамного кольца взаимодействуют с пенициллинсвязывающими белками. В процессе ковалентного связывания кольцо β -лактама раскрывается.

Стереоконфигурация пенициллинов близка к стереоструктуре дипептида D-аланин-D-аланин. Антибиотики необратимо по конкурентному механизму ингибируют транспептидазную активность пенициллинсвязывающих белков. Между линейными полимерами пептидогликана не формируются поперечные связи. Появляются лишенные клеточной стенки протопласты. Они быстро подвергаются лизису под влиянием собственных протеолитических ферментов - аутолизина и гидролаз. Аутолизу способствует исчезновение из клеточной стенки липотейхоевых кислот - естественных ингибиторов гидролаз.

При необоснованно коротком курсе антибиотикотерапии появляются сфероиды с частично построенной клеточной стенкой. Они могут достроить клеточную стенку и вызывать рецидив инфекции.

Бактерицидное действие пенициллинов направлено на расположенные вне клеток размножающиеся микроорганизмы. Природные пенициллины пре-

имущественно подавляют грамположительные микроорганизмы. Антибиотики хуже проникают через наружную мембрану грамотрицательных микроорганизмов из-за высокого содержания в ней липополисахаридов, а также быстро инактивируются β -лактамазами в периплазматическом пространстве вблизи пенициллинсвязывающих белков.

К антибиотикам группы пенициллина микроорганизмы приобретают резистентность. Ее механизмы:

- ▶ уменьшение проницаемости пориновых каналов наружной мембраны;
- ▶ появление высокомолекулярных пенициллинсвязывающих белков со сниженным аффинитетом;
- ▶ гидролиз β -лактамазами;
- ▶ ускоренное удаление (эффлюкс) из клеток;
- ▶ низкая активность аутолитических ферментов и гидролаз;

► замедленное деление микробных клеток.

β -Лактамазы вызывают гидролиз β -лактамного кольца пенициллинов. Информация об этих ферментах кодирована в плаزمидах и хромосомах. β -Лактамазы узкого спектра - пенициллиназы и цефалоспорииназы - инактивируют соответственно пенициллины и цефалоспорины, β -лактамазы широкого спектра разрушают обе группы антибиотиков, β -лактамазы расширенного спектра инактивируют также карбапенемы.

Антибиотики группы пенициллина классифицируют на природные (биосинтетические) и полусинтетические.

Природные (биосинтетические) пенициллины. Препараты природного пенициллина оказывают бактерицидное действие преимущественно на грам-положительные бактерии: гемолитические стрептококки, пневмококк, ко-риневактерию дифтерии, бациллу сибирской язвы, клостридии, листерию, актиномицеты. Они вызывают гибель также менингококка, гонококка, трепонемы сифилиса, лептоспир и боррелий. Около 90% штаммов золотистого стафилококка продуцируют β -лактамазу, широко распространены резистентные штаммы пневмококка и гонококка. Активность природных пенициллинов выражают в единицах действия.

Бензилпенициллин разрушается в кислой среде желудочного сока. Его вводят в виде натриевой соли подкожно, внутримышечно, внутривенно, в эпидуральное пространство и ингаляционно. Растворы готовят непосредственно перед употреблением, так как растворенный в воде антибиотик быстро утрачивает активность.

Для пролонгирования эффекта используют соли, плохо растворимые в воде. При добавлении воды они образуют тонкие суспензии. После внутримышечной инъекции создают депо, из которого бензилпенициллин медленно поступает в кровь. **Бензилпенициллина прокаинового соли** вводят 1-2 раза в сутки, **бен-затина бензилпенициллин** - 1 раз в 2-4 нед. Концентрация бензилпенициллина в плазме после инъекции этих антибиотиков оказывается невысокой. В структуре антибиотика для приема внутрь **феноксиметилпенициллина** бензил заменен на феноксиметил, это придает устойчивость в кислой среде желудочного сока.

Связь природных пенициллинов с альбуминами плазмы - 60-80%. Они широко распределяются в организме, создают противомикробную концентрацию

в легких, печени, почках, синовиальной жидкости. Плохо проникают через неповрежденный ГЭБ, даже при менингите концентрация бензилпенициллина в головном мозге составляет всего 5% уровня в плазме. Проникают через плацентарный барьер, в небольшом количестве (10-15% дозы) поступают в грудное молоко. Выводятся в неизменном виде с мочой и желчью (табл. 76.1).

Бензилпенициллин применяют для лечения инфекций стрептококковой этиологии: тонзиллофарингита, эндокардита, бронхита, внебольничной пневмонии, скарлатины, рожи. Его вводят также при менингококковом менингите, инфекциях почек и мочевыводящих путей, дифтерии, сибирской язве, газовой гангрене, столбняке, актиномикозе, листериозе, сифилисе, клещевом боррелиозе (болезни Лайма). Бензатина бензилпенициллин вводят однократно при тонзиллите, скарлатине, сифилисе и 1 раз в 3-4 нед для профилактики рецидивов ревматизма и рожи. Феноксиметилпенициллин показан при легких и среднетяжелых стрептококковых инфекциях.

Полусинтетические пенициллины. Полусинтетические пенициллины получают из культуральной жидкости зеленой плесени после удаления предшественников естественной боковой цепи и добавления новых химических ингредиентов. Варианты боковой цепи влияют на антибактериальный спектр, чувствительность к β -лактамазам и фармакокинетику. Полусинтетические пенициллины дозируют в граммах.

Изоксазолопенициллин **оксациллин** обладает таким же противомикробным спектром, как природные пенициллины, устойчив к гидролизу β -лактамазой золотистого стафилококка. Применяют при инфекциях, вызванных метициллин-чувствительными штаммами золотистого стафилококка, - пневмонии, менингите, сепсисе, эндокардите, гнойных осложнениях ран, остеомиелите, артрите.

Аминопенициллины **ампициллин** и **амоксациллин** оказывают бактерицидное влияние на гемофильную палочку, кишечную палочку, сальмонеллы, шигеллы, протей, не продуцирующие β -

лактамазу. Слабее бензилпенициллина подавляют грамположительные кокки. К аминопенициллинам резистентны от 25 до 60% штаммов микроорганизмов. Амоксициллин подавляет *Helicobacter pylori*.

Амоксициллин отличается от ампициллина высокой биодоступностью при приеме внутрь, быстро всасывается из кишечника и оказывает менее выраженное раздражающее действие. Аминопенициллины применяют при синусите, среднем отите, обострении хронического бронхита, внебольничной пневмонии, пиелонефрите, цистите, дизентерии. Кроме того, ампициллин назначают при менингите, вызванном гемофильной палочкой и листерией, эндокардите, гастроэнтерите, брюшном тифе, паратифах, амоксициллин - при болезни Лайма и для эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью.

Карбоксипенициллин **тикарциллин** и уреидопенициллин **пиперациллин** подавляют синегнойную палочку, клебсиеллу пневмонии, протей. Инактивируются β -лактамазами. Эти антибиотики применяют только в комбинации с ингибиторами β -лактамаз.

Ингибиторозащищенные пенициллины. Полусинтетические пенициллины широкого противомикробного спектра, неустойчивые к β -лактамазам, комбинируют с ингибиторами этих ферментов. Ингибиторы имеют β -лактамное

Таблица 76.1. Пути введения и фармакокинетика антибиотиков группы пенициллина

Пенициллины	Пути введения	Биодоступность при приеме внутрь, %	Связь с белками плазмы, %	Период полужизни, ч	Пути элиминации
Природные (биосинтетические) пенициллины					
Бензилпенициллин	Внутримышечно, внутривенно, эпидурально, ингаляционно	-	60	0,5	Экскреция желчью (90%)
Феноксиметилпенициллин	Внутрь	40-60	80	0,5	Те же
Полусинтетические пенициллины					
<i>Изоксазолпенициллины (узкого спектра, устойчивые к β-лактамазам)</i>					
Оксациллин	Внутрь, внутримышечно, внутривенно	25-30	90	0,5	В печени метаболизируется (90%) и экскретируется в желчи
<i>Аминопенициллины (широкого спектра, неустойчивые к β-лактамазам)</i>					
Ампициллин	Внутрь, внутримышечно, внутривенно	30-40	10-20	1-2	Экскреция желчью (90%)
Амоксициллин	Внутрь	70-90	15-25	1-1,5	В печени метаболизируется (90%) и экскретируется в желчи
<i>Карбоксипенициллины (широкого спектра, неустойчивые к β-лактамазам, антипсевдомонадные)</i>					
Тикарциллин	Внутривенно	-	50	1	Экскреция желчью (90%)

Уреидопенициллины (широкого спектра, неустойчивые к β -лактамазам, антипсевдомонадные)

Пиперациллин	Внутривенно		30	0,7-1,2	В печени неизменен (30%)

кольцо, но оказывают только слабое противомикробное действие. В наибольшей степени инактивируют β -лактамазы, кодированные в плазмидах, слабее действуют на ферменты, гены которых находятся в хромосомах. Полусинтетические пенициллины и ингибиторы β -лактамаз не влияют на фармакокинетику друг друга.

Продукт жизнедеятельности актиномицета *Streptomyces clavuligerus* клавулановая кислота необратимо, по типу «суицидного субстрата» ингибирует β -лактамазы грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, хорошо всасывается при приеме внутрь. Сульбактам по химическому строению близок клавулановой кислоте, тазобактам представляет собой сульфон пенициллановой кислоты. В комбинации с клавулановой кислотой применяют амоксициллин и тикарциллин, с сульбактамом - ампициллин и амоксициллин, с тазобактамом - пиперациллин. Ампициллин комбинируют с устойчивым к β -лактамазам антибиотиком оксациллином.

Дополнительными показаниями к применению ингибиторозащищенных аминопенициллинов служат инфекции кожи и мягких тканей и интраабдоминальные инфекции, амоксициллин + [клавулановую кислоту] назначают при внебольничной пневмонии нетяжелого течения у пациентов с коморбидностью. Тикарциллин + [клавулановую кислоту] и пиперациллин + [тазобактам] вводят при абсцессе легкого, эмпиеме плевры, интраабдоминальных и гинекологических инфекциях, инфекциях кожи, мягких тканей, костей, суставов, сепсисе, осложненных инфекциях мочевыводящих путей.

Побочные эффекты пенициллинов. Самый распространенный побочный эффект пенициллинов - перекрестные аллергические реакции. Они возникают у 0,7-10% больных. Аллергия возможна даже на первое введение антибиотиков. В этих случаях сенсибилизацию создают антигены грибов, вызывающих кожные микозы. Антигены содержатся в продуктах питания, если животным вводили антибиотики.

Через несколько дней антибиотикотерапии появляются кожная сыпь, крапивница, отек Квинке, эозинофилия, васкулит, бронхоспазм, повышается температура тела. Спустя 1-2 нед присоединяются симптомы сыпчатой болезни - расстройство сознания, миокардит, боль в суставах, лейкопения, лимфаденопатия, спленомегалия, альбуминурия, гематурия. В тяжелых случаях развиваются эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона (мультиформные эритематозные пятна и пузыри), ангионевротический отек, тромбоцитопеническая пурпура, гемолитическая анемия, интерстициальный нефрит. Пенициллины могут вызывать анафилактический шок.

Антигенные свойства пенициллинам придает β -лактамное кольцо. Оно является гаптеном и становится полным антигеном после связывания с гидроксильными и сульфгидрильными группами белков плазмы. Антигены вызывают синтез иммуноглобулинов G и M.

Препараты пенициллина практически не вызывают побочные эффекты неаллергической природы. Изредка при приеме оксациллина развивается гепатит. Тикарциллин и пиперациллин конкурируют с естественными факторами агрегации за связь с гликопротеиновыми рецепторами тромбоцитов и тормозят образование тромбов.

При внутримышечном введении антибиотика могут вызывать боль и асептическое воспаление, при внутривенном вливании - тромбофлебит, при приеме внутрь - тошноту, рвоту и диарею. Чрезвычайную опасность представляет попадание пенициллинов в седалищный нерв. Такое повреждение сопровождается непереносимой болью и параличом в течение нескольких недель.

При внутривенном введении в дозах, превышающих 20 000 000 ЕД в сутки, пенициллины могут вызывать нейротоксические эффекты - спутанность сознания, летаргию, миоклонус, локальные или генерализованные эпилептиформные судороги. Возбуждение ЦНС обусловлено антагонизмом с ГАМК.

Пенициллины противопоказаны при гиперчувствительности к антибиотикам группы β -лактамов, инфекционном мононуклеозе, лимфолейкозе, повышенной кровоточивости. Их не принимают внутрь при заболеваниях пищеварительного тракта, особенно при энтерите и язвенном колите. Ингибиторозащищенные пенициллины не назначают во время беременности, на период терапии прекращают грудное вскармливание.

Антибиотики группы цефалоспорины. Первый антибиотик группы цефалоспоринов был выделен в 1948 г. из сточных вод, попадавших в Тирренское море около острова Сардиния. Сточные воды были загрязнены грибом *Cephalosporium acremonium*.

Цефалоспорины являются полярными соединениями, полусинтетическими производными 7-аминоцефалоспороановой кислоты (дигидротиазиновое кольцо и β -лактамы). Они оказывают бактерицидное действие, так как нарушают синтез клеточной стенки микроорганизмов. Аналогично пенициллинам по конкурентному принципу ингибируют транспептидазную активность пенициллинсвязывающих белков и прекращают образование поперечных связей между линейными полимерами пептидогликана клеточной стенки.

Резистентность микроорганизмов к цефалоспорином обусловлена нарушением проницаемости пориновых каналов наружной мембраны, уменьшением аффинитета пенициллинсвязывающих белков и продукцией β -лактамаз.

Цефалоспорины в зависимости от противомикробного спектра принято разделять на пять поколений (табл. 76.2). Антибиотики I поколения подавляют преимущественно грамположительные микроорганизмы, по мере увеличения поколения растет активность против грамотрицательных микроорганизмов. Цефалоспорины не влияют на микобактерию туберкулеза, листерию, легионеллу, микоплазму пневмонии, хламидии, грибы.

Цефалоспорины I поколения эффективны против гемолитических стрептококков, пенициллинчувствительных штаммов пневмококка, метициллинчувствительных штаммов золотистого стафилококка, коринебактерии дифтерии, бациллы сибирской язвы, слабо влияют на гемофильную палочку, моракселлу, клебсиеллу пневмонии и протей.

Цефалоспорины II поколения имеют противомикробный спектр, близкий к спектру цефалоспоринов I поколения, дополнительно подавляют гонококк, моракселлу, гемофильную палочку, клебсиеллу пневмонии, протей.

Цефалоспорины III поколения оказывают губительное действие на менингококк, гонококк, моракселлу, гемофильную палочку, протей, бактерии

Таблица 76.2. Фармакокинетика и пути введения цефалоспоринов

Цефалоспорины	Пути введения	Биодоступность при приеме внутрь, %	Связь с белками плазмы, %	Период полужизни, ч	Пути элиминации
Цефалоспорины I поколения					
Цефазолин	Внутримышечно, внутривенно	-	75-90	1,8	Экскреция в моче
Цефалексин	Внутрь	95	5-15	1,5	Экскреция в моче
Цефалоспорины II поколения					
Цефамандол	Внутримышечно, внутривенно	-	75	0,5-1	Экскреция в моче

Цефокситин	Внутримышечно, внутривенно	-		70-80	0,7-1,1	Экскреция в не
Цефуросим	Внутрь, внутримышечно, внутривенно	40-60		35-50	1,2	Экскреция в не
Цефалоспорины III генерации (неантипсевдомонадные)						
Цефотаксим	Внутримышечно, внутривенно	-		25-40	1-1,5	В печени деаце с желчью (10% 40% в виде мет
Цефтизоксим	Внутримышечно, внутривенно	-		30	1,7	Экскреция в не
Цефтриаксон	Внутримышечно, внутривенно	-		90-95	8	Экскреция в не (40-50%)
Цефдиторен	Внутрь	15-20		90	1,5-2	Метаболизм в выведение с м метаболитов)
Цефиксим	Внутрь	40-50		65-70	2-4	Экскреция в не (10%)
Цефалоспорины III генерации (антипсевдомонадные)						
Цефоперазон	Внутримышечно, внутривенно	-	80-90	1,6-2,4		Экскреция в неизмененном виде с мочой (20-30%) и желчью
Цефтазидим	Внутримышечно, внутривенно	-	10	1,6-2		Экскреция в неизмененном виде с мочой (80-90%)
Цефалоспорины IV генерации						
Цефепим	Внутримышечно, внутривенно		20	2		Метаболизм в печени с образованием N-метилпирролидина п мочой в неизмененном виде (85%) и виде метаболитов (10%)
Цефпиром	Внутримышечно, внутривенно	-	10	1,8-2,2		Экскреция в неизмененном виде с мочой (80-90%) и желчью
Цефалоспорины V генерации						
Цефтаролина фосамил	Внутримышечно, внутривенно		20	1,6-2,7		В плазме под влиянием фосфатаз превращается в активный п кольца образуется неактивный метаболит, выводится с мочо метаболита (10%)

кишечной группы, бактероиды, слабее цефалоспоринов I генерации подавляют грамположительные кокки; цефоперазон и цефтазидим обладают анти-псевдомонадной активностью; цефтриаксон эффективен против бледной тре-понеми.

Цефалоспорины **IV генерации** обладают высокой эффективностью против грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая метициллин-резистентные штаммы золотистого стафилококка, пневмококка, энтерококка, синегнойную палочку, энтеробактер, ацинетобактер и цитробактер.

Цефалоспорин **V генерации** цефтаролина фосамил подавляет метициллин-резистентные штаммы золотистого стафилококка, пенициллин-резистентные штаммы пневмококка, гемофильную палочку, кишечную палочку, клебсиеллу пневмонии.

Биодоступность цефалоспоринов при приеме внутрь составляет 40-95% (у цефдиторена - 15-20%). Связь с белками плазмы варьирует от 5 до 95%. Цефалоспорины поступают в легкие, сердце, печень, почки, скелетные мышцы, кости, кожу, синовиальную, перикардальную, плевральную и перитонеальную жидкости, среды глаза, в грудное молоко, проникают через плацентарный барьер. Цефуроксим, цефотаксим, цефтизоксим, цефтриаксон, цефтазидим и цефепим создают в головном мозге концентрацию, достаточную для лечения менингита.

Большинство цефалоспоринов выводится в неизменном виде с мочой. При почечной недостаточности требуется коррекция дозы. Цефотаксим де-ацетилируется в активный метаболит, цефдиторен, цефепим и цефтаролин преобразуются в неактивные метаболиты. Период полуэлиминации цефалоспоринов - 0,5-4 ч, у цефтриаксона он удлинен до 8 ч (см. табл. 76.1).

Для расширения противомикробного спектра и усиления бактерицидного действия антибиотики группы цефалоспоринов комбинируют с ингибиторами β -лактамаз. Применяют комбинированные препараты цефотаксима, цефтриаксона и цефоперазона с сульбактамом, цефтазидима - с авибактамом.

Цефалоспорины предпочитают в схемах стартовой эмпирической терапии инфекций различной локализации. Назначение цефалоспоринов возможно большинству больных, страдающих аллергией на пенициллины.

Цефалоспорины I генерации применяют при стрептококковом тонзилло-фарингите, внебольничных инфекциях кожи и мягких тканей и для профилактики септических осложнений в хирургии.

Цефалоспорины II генерации назначают при остром отите, синуситах, хроническом бронхите, внебольничной пневмонии, инфекциях мочевыводящих путей, кожи, мягких тканей и с профилактической целью в хирургии.

Цефалоспорины III генерации показаны при внебольничных и госпитальных инфекциях дыхательных, мочевыводящих путей, кожи, мягких тканей, костей, суставов, интраабдоминальных инфекциях, менингите, гонорее, сепсисе; цефтриаксон применяют при сифилисе; цефтазидим и цефоперазон эффективны при инфекциях, вызванных синегнойной палочкой, и инфекциях на фоне нейтропении и иммунодепрессии.

Цефалоспорины IV генерации применяют при тяжелых госпитальных инфекциях, вызванных полирезистентными микроорганизмами: пневмонии,

абсцессе легкого, эмпиеме плевры, осложненных инфекциях мочевыводящих путей, кожи, мягких тканей, костей, суставов, интраабдоминальных инфекциях, нейтропенической лихорадке, сепсисе.

Цефалоспорин V генерации цефтаролина фосамил назначают при осложненных инфекциях кожи, мягких тканей и внебольничной пневмонии.

Цефалоспорины I-III генераций можно назначать по схеме ступенчатой терапии - в остром периоде инфекции их вводят внутримышечно или внутривенно, затем другой антибиотик из этой же генерации принимают внутрь.

Цефалоспорины могут вызывать аллергические реакции - крапивницу, кожную сыпь, отек Квинке, эозинофилию, бронхоспазм. В тяжелых случаях развиваются анафилактический шок, гемолитическая анемия и агранулоцитоз. Аллергия является перекрестной с пенициллинами у 10% больных, получающих цефалоспорины I генерации, и у 2-3% пациентов, которые лечатся препаратами поздних генераций.

Цефалоспорины I генерации в больших дозах обладают нефротоксичностью. Цефоперазон выводится с желчью в кишечник и может вызывать диарею, чаще других цефалоспоринов создает угрозу кровотечения вследствие ги-попротромбинемии, нарушения агрегации тромбоцитов и тромбоцитопении. При лечении цефтриаксоном известны случаи холестаза. Цефамандол и цефоперазон ингибируют алкогольдегидрогеназу и при употреблении алкоголя усиливают токсическое действие ацetalдeгида.

Цефалоспорины противопоказаны при гиперчувствительности к β -лактам-ным антибиотикам, с осторожностью применяются при заболеваниях пищеварительного тракта, почек, кровотечениях в анамнезе, беременности. На период лечения прекращают грудное вскармливание. Некоторые цефалоспорины не назначают детям.

Антибиотики группы карбапенемов. Карбапенемы имеют сопряженную β -лактам-дигидропирроловую систему полярных колец. **Имипенем** продуцируется актиномицетом *Streptomyces catteleya*, применяется с 1980 г. **Меропенем, эртапенем и дорипенем** получены синтетически.

Карбапенемы нарушают синтез клеточной стенки микроорганизмов и оказывают бактерицидное действие. Они легче других β -лактамов проникают через пориновые каналы наружной мембраны грамотрицательных микроорганизмов и создают высокую концентрацию в их периплазматическом пространстве. На цитоплазматической мембране микроорганизмов связываются не только с обычной мишенью β -лактамов - пенициллинсвязывающим белком 2-го типа, но и с белками 1b, 4 и 7-го типов.

Карбапенемы обладают широким противомикробным спектром. Они подавляют многие грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные микроорганизмы: метициллинчувствительные штаммы золотистого стафилококка, гемолитические стрептококки, пневмококк, менингококк, гонококк, клебсиеллу пневмонии, протей, энтеробактер, цитробактер, кишечную палочку, бактероиды. Имипенем в большей степени воздействует на грамполо-жительную микрофлору, меропенем - на грамотрицательные бактерии. Кроме того, имипенем подавляет чувствительные к пенициллину штаммы энтерококков, имипенем, меропенем и дорипенем эффективны против синегнойной

палочки и ацинетобактера. Меропенем проникает в макрофаги, усиливает их фагоцитарную активность и уничтожает фагоцитированные микроорганизмы.

Резистентность микроорганизмов к карбапенемам формируется медленно. Эти антибиотики не инактивируются β -лактамазами узкого и широкого спектра, но гидролизуются β -лактамазами расширенного спектра (карбапенема-зами). К имипенему резистентны 20-30% штаммов, к меропенему - 5-15% штаммов синегнойной палочки и ацинетобактера.

Терапевтический эффект карбапенемов зависит не от максимальной концентрации, а от времени поддержания ее выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) для данного возбудителя. Необходимо поддерживать постоянную концентрацию антибиотиков в плазме на уровне 2-4-кратных значений МПК. В связи с этим основное значение имеет не величина однократной дозы, а периодичность инъекций. Для карбапенемов характерно длительное постантибиотическое действие. Они препятствуют выделению бактериальных эндотоксинов, вызывающих инфекционно-токсический шок и другие гемодинамические нарушения.

Имипенем гидролизуетсa дегидропептидазой I щеточной каемки проксимальных извитых канальцев почек. Его применяют совместно с ингибитором данного фермента - циластатином. Комбинированный препарат **имипенем + [циластатин]** вводят внутримышечно и внутривенно капельно, внутривенная инъекция болюса сопровождается тошнотой и рвотой. **Меропе-нем, эртапенем и дорипенем** вливают внутривенно в виде болюса и капельно.

Карбапенемы в разной степени связываются с белками плазмы (связь ме-ропенема - 2%, эртапенема - 85-95%). Проникают во все жидкости и ткани организма. При менингите концентрация карбапенемов в ЦНС составляет 15-20% концентрации в плазме. Элиминируются с мочой. В неизмененном виде выводится вся доза имипенема, 70-80% дозы меропенема, эртапенема и дорипенема. В небольшом количестве эти карбапенемы преобразуются в неактивные метаболиты с разорванным β -лактамным кольцом. Период полуэлиминации имипенема - 1-3 ч, меропенема и дорипенема - 1 ч, эртапенема - 4,5 ч. При почечной недостаточности элиминация удлиняется.

Карбапенемы необходимы для эмпирической терапии тяжелых внебольничных и госпитальных инфекций. Их применяют при менингите (меропенем), эндокардите (имипенем), пневмонии, абсцессе легкого, эмпиеме плевры, осложненных инфекциях мочевыводящих путей, гинекологических и акушерских инфекциях, инфекциях кожи, мягких тканей, костей, суставов, интраабдоминальных инфекциях, сепсисе, нейтропенической лихорадке.

У 1-20% больных инъекции имипенема сопровождаются побочными эффектами - тошнотой, рвотой, диареей, аллергическими реакциями (в 50% случаев они являются перекрестными с другими β -лактамами). При заболеваниях ЦНС и почечной недостаточности появляется риск тремора и судорог вследствие антагонизма с ГАМК. Меропенем, эртапенем и дорипенем переносятся лучше - реже вызывают диспепсические нарушения и судороги. Карбапенемы могут вызвать кандидоз полости рта и влагалища.

Карбапенемы противопоказаны при гиперчувствительности к β -лактамным антибиотикам. Имипенем + [циластатин] и меропенем можно вводить

младенцам старше 3 мес, эртапенем и дорипенем не назначают людям до 18 лет. Применение при беременности возможно, если польза от лечения выше риска побочных эффектов. На период лечения отказываются от грудного вскармливания.

Гликопептиды (бактерицидные)

Антибиотики группы циклических гликопептидов - **ванкомицин** и **тейко-планин** - представляют собой гексапептиды с остатками сахаров. Ванкомицин продуцируется актиномицетом из почвы Индии и Индонезии *Ammycolatopsis orientalis*, тейкопланин - продукт *Actinoplanes teichomyetius*.

Механизм бактерицидного действия гликопептидных антибиотиков обусловлен нарушением полимеризации пептидогликана в клеточной стенке делящихся бактерий. Они связывают в неактивный комплекс дипептид D-аланин- D-аланин на карбоксильном конце N-ацетилмурамил-пентапептида.

Гликопептиды оказывают медленное бактерицидное действие на аэробные и анаэробные грамположительные бактерии: метициллинрезистентные штаммы золотистого стафилококка, гемолитические стрептококки, пневмококк, коринебактерию дифтерии, листерию, актиномицеты, клостридии (включая *Clostridium difficile*), бактериостатически действуют на энтерококки. Гликопептиды из-за высокой молекулярной массы не проникают в грамотрицательные бактерии.

Резистентность к гликопептидам обусловлена заменой D-аланина на D-лактат или D-серин в структуре N-ацетилмурамил-пентапептида. Штаммы энтерококков, резистентные к ванкомицину, выделяют у 13-15% больных. Некоторые из них сохраняют чувствительность к тейкопланину.

Гликопептиды плохо всасываются при приеме внутрь. После парентерального введения быстро проникают в сердце, легкие, кости, плевральную, пери-кардиальную, синовиальную и асцитическую жидкости. При менингите в ликвор поступает 7-30% дозы. Связь с белками плазмы ванкомицина - около 50%, тейкопланина - 90-97%. Выводятся в неизменном виде с мочой. Период полуэлиминации ванкомицина - 4-6 ч, тейкопланина - 40-120 ч.

Ванкомицин вливают внутривенно капельно, тейкопланин вводят внутримышечно или в вену в виде болюса при пневмонии и менингите, вызванных пенициллинрезистентными штаммами пневмококка; пневмонии, эмпиеме плевры, менингите, эндокардите, абсцессе мягких тканей и других тяжелых инфекциях, вызванных метициллинрезистентными штаммами золотистого стафилококка; эндокардите стрептококковой или энтерококковой этиологии. Применяют также при перитоните, инфекциях мочевыводящих путей, костей и суставов, сепсисе, нейтропенической лихорадке. Гликопептиды принимают внутрь при псевдомембранозном колите для подавления *Clostridium difficile* в просвете кишечника.

При быстром внутривенном введении ванкомицина возможно появление побочных эффектов: гиперемии лица, шеи и верхнего плечевого пояса (синдром «красного человека» или «красной шеи»), кожной сыпи, крапивницы, тремора, тахикардии, артериальной гипотензии, в редких случаях развивается

анафилактический шок. Эти реакции обусловлены освобождением гистамина из тучных клеток и базофилов. В месте внутривенной инъекции может развиваться флебит. У 5-40% больных ванкомицин вызывает ототоксические и нефро-токсические побочные эффекты, его не назначают при неврите преддверно-улиткового нерва и заболеваниях почек. Тейкопланин переносится лучше ванкомицина. При беременности гликопептиды применяют только по жизненным показаниям. На время лечения прекращают грудное вскармливание.

Липогликопептиды (бактерицидные)

Липогликопептиды - **далбаванцин** и **телаванцин** - нарушают синтез клеточной стенки грамположительных микроорганизмов. Они тормозят транс-пептидирование и трансгликозилирование пептидогликана, уменьшают мембранный потенциал цитоплазматической мембраны. В отличие от ванкомицина связываются не только с дипептидом D-аланин-D-аланин, но и с нетипичными дипептидами - D-аланин-D-лактатом и D-аланин-D-серином. Липогликопептиды оказывают бактерицидное влияние на метициллинрезистентные штаммы золотистого стафилококка, стрептококки, ванкомицинчувствительные штаммы энтерококков.

Липогликопептиды вливают внутривенно. Связь с белками плазмы - 90-93%. Выводятся с мочой в неизмененном виде (75-80%) и в виде неактивных гидроксированных метаболитов. Период полуэлиминации далбаванцина - 5-7 дней, телаванцина - 8 ч. Оба липогликопептида применяют при тяжелых инфекциях кожи и мягких тканей, телаванцин также при госпитальной пневмонии. Побочное действие: головная боль, озноб, диспепсические расстройства, кожный зуд, кандидоз полости рта и влагалища. Телаванцин может нарушать вкусовые ощущения. Противопоказаны при почечной недостаточности, беременности, грудном вскармливании, людям до 18 лет.

Бацитрацин (бактерицидный)

Бацитрацин синтезируется бактерией *Bacillus subtilis* (штамм Tracy-I). Штамм был выделен в 1943 г. из уличной грязи, попавшей в рану открытого перелома у маленькой девочки по имени Трейси. Является полипептидом, оказывает бактерицидное действие на стафилококки, стрептококки, гонококки, гемофильную палочку. Нарушает у бактерий синтез клеточной стенки. Резистентность микроорганизмов не характерна. Не всасывается с неповрежденной кожи.

Бацитрацин применяют совместно с неомицином в формах присыпки и мази при инфекционном поражении кожи, для профилактики пупочной инфекции у новорожденных и бактериальных осложнений после операций на коже. При местном применении бацитрацин изредка вызывает раздражение кожи и аллергические реакции. При нанесении на поврежденную кожу может всасываться в кровь и оказывать нефротоксическое действие. С осторожностью применяют при беременности, на время лечения прерывают грудное вскармливание.

антибиотики-детергенты, нарушающие проницаемость цитоплазматической мембраны микроорганизмов (бактерицидные)

Полимиксин В образуется аэробной спорообразующей почвенной бактерией *Bacillus polymyxa*. Имеет строение низкомолекулярного циклического пептида, состоит из липофильной цепи и катионной головки. Липофильный фрагмент встраивается в липидный бислой цитоплазматической мембраны бактерий, катионная головка взаимодействует с ацильными группами фосфо-липидов. Является поверхностно-активным катионным детергентом: повышает проницаемость цитоплазматической мембраны бактерий и даже вызывает ее разрывы. Бактерии теряют воду, ионы, низкомолекулярные метаболиты, фрагменты нуклеиновых кислот и белков. Полимиксин В инактивирует липополисахарид грамотрицательных бактерий (эндотоксин А) и ослабляет вызываемое им выделение интерлейкина-1 и ФНОα.

Полимиксин В оказывает бактерицидное действие на грамотрицательные бактерии - кишечную палочку, сальмонеллы, шигеллы, энтеробактер, клеб-сиеллу пневмонии, гемофильную палочку, синегнойную палочку. Резистентность микроорганизмов развивается медленно.

Полимиксин В в составе комбинированных препаратов применяют в глазных каплях - при конъюнктивите, кератите, язве роговицы, в ушных каплях при отите без повреждения барабанной перепонки, синусите, в форме вагинальных суппозиториях и капсул - при гинекологических инфекциях.

Вводят внутримышечно и внутривенно при сепсисе, пневмонии, генерализованной раневой инфекции, вызванных грамотрицательными бактериями, вливают в эпидуральное пространство при менингите.

При местном применении полимиксин В может вызывать сыпь на коже, зуд и жжение во влагалище. При парентеральном введении токсичен: ухудшает зрение и слух, вызывает головокружение, сонливость, парестезию, нервно-мышечную блокаду (нарушает кальцийзависимое выделение ацетилхолина), некроз почечных канальцев с протеинурией и гематурией, анорексию, тошноту, эозинофилию, при эпидуральном введении возможны менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц, белок и лейкоциты в спинномозговой жидкости). В месте инъекции развивается тромбофлебит. Противопоказан при миастении, беременности, грудном вскармливании.

Циклический полипептид **граммицидин С** образуется аэробной спорообразующей бактерией *Bacillus brevis* var G.-B. Это первый советский антибиотик, получен Георгием Францевичем Гаузе и Марией Георгиевной Бражниковой в 1942 г. Грамицидин С сыграл важную роль в спасении многих тысяч жизней на фронтах Великой Отечественной войны. Его химическое строение установлено в Лондоне, в Листеровском медицинском институте, в исследованиях участвовала будущий премьер-министр Великобритании Маргарет Тэтчер.

Грамицидин С как детергент нарушает проницаемость цитоплазматической мембраны бактерий. Оказывает бактериостатическое действие на пневмококк, менингококк, гонококк, клостридию газовой гангрены, в большой

концентрации вызывает гибель метициллинчувствительных стафилококков. Не всасывается с поверхности кожи и слизистых оболочек. Применяют в водном и спиртовом растворах при гнойных ранах, пролежнях, ожогах, абсцессе, флегмоне, в таблетках для рассасывания и спрее при инфекционно-воспалительных заболеваниях полости рта и горла, в глазных и ушных каплях при заболеваниях глаз и наружном отите.

Даптомицин продуцируется *Streptomyces roseosporus*, имеет строение циклического липопептида. Бактерицидное действие обусловлено детергентным влиянием на цитоплазматическую мембрану грамположительных бактерий. Липофильный фрагмент даптомицина необратимо связывается с фосфолипидами мембраны. В ней формируется канал для выхода ионов калия, в результате мембрана деполяризуется. Резистентность микроорганизмов развивается редко, ее механизм - мутации генов, кодирующих синтез мембранных белков и фосфолипидов. Оказывает постантибиотический эффект в течение 6 ч.

Даптомицин подавляет метициллинрезистентные штаммы золотистого и эпидермального стафилококков и ванкомицинрезистентные штаммы энтерококков. Вливают внутривенно при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей, бактериемии и эндокардите. Связь с белками плазмы - 90-93%, выводится с мочой в неизменном виде и в виде метаболитов. Период полуэлиминации составляет 8-9 ч. Побочное действие: головная боль, головокружение, тревога, инсомния, колебания АД, анемия, тошнота, рвота, диарея или запор, аллергические реакции, кандидоз. При лечении даптомицином известно несколько случаев эозинофильной пневмонии. Противопоказан людям до 18 лет, при грудном вскармливании. Применение при беременности допустимо по жизненным показаниям.

антибиотики, нарушающие синтез белка на рибосомах микроорганизмов

Селективное действие антибиотиков, нарушающих трансляцию, обусловлено различным строением рибосом микроорганизмов и рибосом ЭПР клеток человека. У микроорганизмов рибосомы состоят из 30S- и 50S-субъединиц, у человека - из 40S- и 60S-субъединиц. Рибосомы митохондрий клеток человека близки по строению рибосомам микроорганизмов.

Антибиотики, нарушающие синтез белка на 30S-субъединице рибосом

Аминогликозиды (бактерицидные)

История клинического применения аминогликозидов насчитывает более 70 лет. В начале 1940-х годов американский микробиолог, профессор Ратгеровского университета в штате Нью-Джерси Зельман Ваксман (1888-1973; до 22 лет он жил и учился в Одессе и Киеве) под впечатлением открытия в Великобритании бензилпенициллина, подавляющего гноеродную микрофлору, задался

целью создать антибиотик, эффективный при туберкулезе. Для этого Ваксман исследовал противомикробное действие более 10 000 почвенных микроорганизмов. В 1943 г. из культуральной жид-

кости актиномицета *Streptomyces griseus* он выделил стрептомицин, действующий губительно на микобактерию туберкулеза, многие аэробные грамположительные и грамотрицательные бактерии. С 1946 г. стрептомицин стали широко использовать в клинической практике. В 1952 г. Ваксман получил Нобелевскую премию за открытие стрептомицина и первого противоопухолевого антибиотика дактиномицина. Итоги научных исследований он опубликовал в 1945 г. в книге «Антагонизм микробов и антибиотические вещества».

В последующие годы были открыты многие антибиотики группы аминогликозидов. Неомицин продуцирует *Streptomyces fradiae*, канамицин - *Streptomyces kanamyceticus*, гентамицин и нетилмицин получают из культуры актиномицета *Microspora*. Тобрамицин входит в состав аминогликозида небрамицина, его синтезирует *Streptomyces tenebrarius*. Амикацин является полусинтетическим ацилированным производным канамицина. Поиск новых аминогликозидных антибиотиков приостановился из-за появления менее токсичных β -лактамов и фторхинолонов с такой же, как и у аминогликозидов, противомикробной активностью.

Полярные молекулы аминогликозидов состоят из 2-3 аминсахаров, соединенных гликозидной связью с гексозой. Гексоза имеет строение стрептиди-на (в молекуле стрептомицина) или 2-дезоксистрептамина (в молекулах других аминогликозидов).

Бактерицидное действие аминогликозидов обусловлено детергентным влиянием на липопротеиновую цитоплазматическую мембрану микроорганизмов и образованием аномальных белков. Вначале аминогликозиды проникают через пориновые каналы наружной мембраны микроорганизмов в периплазматическое пространство. Их транспорт через цитоплазматическую мембрану зависит от величины отрицательного заряда внутри клеток и интенсивности аэробной энергопродукции. Энергия необходима для создания трансмембранного потенциала. Транспорт аминогликозидов нарушается в анаэробных условиях, в гиперосмолярной и кислой среде, в присутствии ионов кальция и магния. В процессе транспорта через цитоплазматическую мембрану амино-гликозиды оказывают детергентное действие.

В цитоплазме микробных клеток аминогликозиды связываются с 30S-субъединицей рибосом и нарушают узнавание кодона матричной РНК анти-кодоном транспортной РНК. В растущую полипептидную цепь встраивается «неправильная» аминокислота, образуются аномальные («летальные», абберрантные) ферменты и структурные белки. Аминогликозиды обладают постантибиотическим эффектом.

Аминогликозиды принято разделять на три генерации:

- I генерация - стрептомицин, канамицин, неомицин (применяют только местно из-за высокой токсичности);
- II генерация - гентамицин, тобрамицин, амикацин;
- III генерация - нетилмицин (обладает меньшей ото- и вестибулотоксичностью).

Все аминогликозиды оказывают бактерицидное действие на метицил-линчувствительные штаммы золотистого стафилококка, кишечную палочку, сальмонеллы, шигеллы, клебсиеллу пневмонии, протей. Стрептомицин, канамицин и амикацин дополнительно подавляют микобактерию туберкулеза, стрептомицин активен против бруцеллы, возбудителей чумы и туляремии.

Стрептомицин и гентамицин губительны для энтерококков. Аминогликозиды II-III генераций вызывают гибель синегнойной палочки, энтеробактера и ацинетобактера, нетилмицин подавляет микроорганизмы, резистентные к гентамицину. Природная резистентность к аминогликозидам характерна для гемолитических стрептококков, пневмококка, анаэробных и внутриклеточных микроорганизмов.

Механизмы приобретенной резистентности микроорганизмов к аминогликозидам следующие:

- синтезируются ферменты, инактивирующие антибиотики в реакциях фосфорилирования, ацетилирования и аденилирования гидроксильных и аминогрупп (информация об этих ферментах кодируется в плаزمидах);
- уменьшается проницаемость пориновых каналов наружной мембраны грамотрицательных бактерий;
- нарушается связывание аминогликозидов с рибосомами вследствие мутаций генов, регулирующих продукцию рибосомальных белков;
- ускоряется выброс (эффлюкс) аминогликозидов из бактериальной клетки. При замене в белках 308-субъединицы рибосом аспарагиновой кислоты на глутаминовую бактерии потребляют стрептомицин как фактор роста.

Из кишечника всасывается около 1% дозы аминогликозидов. При их введении в полости тела, нанесении на обширные ожоговые поверхности и раны в плазме могут создаваться токсические концентрации.

Аминогликозиды быстро всасываются в кровь после внутримышечного введения, в незначительной степени (10%) связываются с альбуминами плазмы, плохо проникают в ликвор и среды глаза, накапливаются в почках, эндо-лимфе и перилимфе внутреннего уха, секретируются в желчь. При менингите и у новорожденных содержание аминогликозидов в головном мозге достигает 25% уровня в плазме.

При беременности аминогликозиды поступают в амниотическую жидкость и кровь плода и могут вызывать нейросенсорную тугоухость у ребенка. Проникают в грудное молоко.

Аминогликозиды выводятся в неизменном виде с мочой, при гиперосмолярности мочи противомикробная активность утрачивается. Период полуэлиминации из плазмы составляет 2-4 ч, из тканей - удлинён до 30-700 ч вследствие прочной связи с белками. Аминогликозиды продолжают выводиться с мочой в течение 10-20 дней после окончания курса терапии. У новорожденных период полуэлиминации составляет 8-10 ч, при почечной недостаточности - 70 ч.

Аминогликозиды применяют как резервные антибиотики для эмпирической химиотерапии госпитальной пневмонии, инфекционного эндокардита, посттравматического менингита, интраабдоминальных инфекций, посттравматического и послеоперационного остеомиелита, диабетической стопы, сепсиса, нейтропенической лихорадки. Кроме того, стрептомицин вводят при туберкулезе, бруцеллезе, чуме и туляремии, канамицин - при туберкулезе. Недопустимо применение аминогликозидов при внебольничной пневмонии, неосложненных инфекциях мочевыводящей системы, кожи и мягких тканей, кишечных инфекциях.

Аминогликозиды вводят 1 раз в сутки внутримышечно или внутривенно, стрептомицин - только внутримышечно. Их включают в состав комбинированных препаратов для местной терапии бактериального конъюнктивита, кератита, отита.

Аминогликозиды у 10-25% больных вызывают нейросенсорную тугоухость, нарушают равновесие, функции почек, ухудшают нервно-мышечную передачу. Симптомы нейросенсорной тугоухости - шум и звон в ушах, нарушенное восприятие высоких звуков, непонимание речи, особенно высокочастотной шепотной. Для ранней диагностики необходимо тщательное аудиометрическое обследование. Мониторинг состояния слуха проводят на протяжении всего периода лечения и еще 2 нед после его окончания.

Вестибулярным расстройствам в течение 1-2 дней предшествует головная боль. Для острой стадии характерны тошнота, рвота, головокружение, нистагм, неустойчивость позы. Спустя 1-2 нед острая стадия переходит в хронический лабиринтит с шаткой походкой, затруднениями при выполнении работы. Еще через 2 мес наступает стадия компенсации. Функции поврежденного вестибулярного анализатора частично компенсируют зрение и глубокая проприоцептивная чувствительность. Расстройства в двигательной сфере возникают только при закрытых глазах.

Аминогликозиды ухудшают кровоснабжение внутреннего уха, повреждают гематолабиринтный барьер, тормозят транспорт Ca^{2+} и других ионов в эндо-лимфу и перилимфу, что нарушает

возбудимость чувствительных клеток. В волосковых клетках спирального (кортиевого) органа улитки и клетках ампулы полукружных каналов вызывают деструкцию митохондрий и нарушают биоэнергетику. Повреждают преддверно-улитковый нерв. Элиминируются из эндолимфы в 5-6 раз медленнее, чем из плазмы. Слуховые и вестибулярные нарушения на поздних стадиях необратимы, так как чувствительные клетки внутреннего уха не регенерируют.

Стрептомицин и гентамицин преимущественно вызывают вестибулярные расстройства, канамицин и амикацин чаще ухудшают слух. Тобрамицин повреждает слуховой и вестибулярный анализаторы в равной степени. Менее опасен нетилимицин, вызывающий ототоксические побочные эффекты лишь у 10% пациентов.

Аминогликозиды накапливаются в корковом слое почек, ухудшают фильтрацию и реабсорбцию, вызывают протеинурию, создают опасность острого некроза проксимальных почечных канальцев. Нефротоксичность обусловлена детергентным действием на цитоплазматическую мембрану, митохондрии и ЭПР нефроцитов. Для контроля функции почек каждые 3 дня проводят анализ мочи и определяют содержание креатинина в сыворотке крови. Нефроциты способны к регенерации, поэтому поражение почек может быть обратимым.

На фоне наркоза с использованием антидеполяризующих миорелаксантов аминогликозиды могут пролонгировать паралич дыхательных мышц. Группой риска являются больные миастенией и болезнью Паркинсона. В нервно-мышечных синапсах аминогликозиды ослабляют активирующее влияние ионов кальция на освобождение ацетилхолина из пресинаптических окончаний, уменьшают чувствительность н-холинорецепторов постсинаптической мембраны. Для восстановления нервно-мышечной передачи внутривенно вливают кальция хлорид.

Аминогликозиды обладают низкой аллергенностью, но могут вызывать кожную сыпь, ангионевротический отек, эксфолиативный дерматит, лихорадку, эозинофилию, стоматит. Противопоказаны при миастении, болезни Паркинсона, нарушениях слуха и равновесия, тяжелой сердечной и почечной недостаточности, облитерирующем эндартериите, нарушении мозгового кровообращения, детям до 1 мес. Их применение при беременности допускается только по жизненным показаниям. На время лечения прекращают грудное вскармливание.

Тетрациклины (бактериостатические)

Антибиотики группы тетрациклина открыты в конце 1940-х годов в результате систематического исследования почвенных микроорганизмов, собранных во всех частях света. **Тетрациклин** является полусинтетическим производным хлортетрациклина, **доксциклин** получают модификацией молекулы оксите-тетрациклина. Продуцент хлортетрациклина - *Streptomyces aureofaciens*, окситетрациклина - *Streptomyces rimosus*. Тетрациклиновые антибиотики имеют строение полициклического нафтаценкарбоксиамида и состоят из четырех конденсированных ароматических колец.

Для тетрациклинов характерно бактериостатическое действие. Они пассивной диффузией проникают через пориновые каналы наружной мембраны микроорганизмов, затем преодолевают энергозависимым транспортом цито-плазматическую мембрану. На 308-субъединице рибосом своей громоздкой молекулой занимают акцепторный участок и препятствуют присоединению к нему аминоацил-транспортной РНК. В растущую полипептидную цепь не встраивается очередная аминокислота.

Тетрациклины обладают очень широким противомикробным спектром: подавляют аэробные и анаэробные бактерии и внутриклеточных возбудителей. Они нарушают размножение менингококка, моракселлы, листерии, ге-мофильной палочки, бациллы сибирской язвы, бруцеллы, возбудителей чумы и туляремии, холерного вибриона, *Helicobacter pylori*, спирохет, легионеллы и микоплазмы пневмонии, риккетсий, хламидий, плазмодия тропической малярии. Природная резистентность к тетрациклинам характерна для энтерококков, микобактерии туберкулеза, синегнойной палочки, приобретенная резистентность сформировалась у 70% штаммов стафилококков, 50% штаммов гемолитических стрептококков, 90% штаммов кишечных бактерий.

Механизмы приобретенной резистентности к тетрациклинам:

- ▶ нарушение функционирования систем транспорта в клетки микроорганизмов;
- ▶ появление белков, ограничивающих связывание с 30S-субъединицей рибосом;
- ▶ ферментативная инактивация;
- ▶ ускоренное удаление (эффлюкс) из клеток.

Тетрациклины всасываются в желудке и верхних отделах тонкой кишки. Биодоступность тетрациклина составляет 60-80%, доксициклина - 95%.

Тетрациклин принимают натощак (за 1 ч до или через 2 ч после еды), запивают стаканом воды. Его всасывание вдвое уменьшают молочные продукты, богатые ионами кальция, а также препараты железа и антацидные средства, содержащие магний, алюминий и висмут. Это обусловлено образованием хелатных комплексов тетрациклина с двух- и трехвалентными металлами. Всасывание доксициклина в присутствии пищи изменяется мало.

Тетрациклины широко распределяются в организме, накапливаются в рети-кулоэндотелиальных клетках печени, селезенки, костного мозга, в костях, дентине и эмали зубов, предстательной железе, моче, желчи, экссудатах. Концентрация тетрациклинов в ликворе составляет 10-25% концентрации в плазме. При менингите их поступление в головной мозг не возрастает. Связь с белками плазмы тетрациклина - 65%, доксициклина - 93%. Концентрация тетрациклинов в крови плода достигает 10%, в амниотической жидкости - 20% уровня в крови матери. Они в значительной степени поступают в грудное молоко.

Полярные молекулы тетрациклина выводятся в неизменном виде с мочой (20-60% дозы в течение суток). Около 30-60% дозы более липофильного доксициклина метаболизируется в печени, метаболиты и неизмененный доксициклин элиминируются с мочой и желчью. Доксициклин участвует в enteroгепатической циркуляции. Период полуэлиминации тетрациклина - 6-12 ч, доксициклина - 16-18 ч.

Тетрациклины назначают взрослым и детям старше 8 лет как средства 2-3-го ряда для лечения:

- ▶ атипичной пневмонии, вызванной микоплазмой и хламидией пневмонии;
- ▶ других хламидийных инфекций (пситтакоза, трахомы, уретрита, простатита);
- ▶ риккетсиозов (сыпного тифа, ку-лихорадки);
- ▶ боррелиозов (возвратного тифа, болезни Лайма);
- ▶ сифилиса;
- ▶ гинекологических инфекций;
- ▶ бактериальных зоонозов (бруцеллеза, лептоспироза, сибирской язвы, чумы, туляремии);
- ▶ холеры, иерсиниоза;
- ▶ угревой сыпи.

Их применяют также для эрадикации *Helicobacter pylori* и профилактики тропической малярии. Тетрациклин принимают внутрь и применяют местно, доксициклин принимают внутрь и вливают внутривенно капельно. Тетрациклины добавляют в пищу домашним животным для стимуляции роста, что привело к катастрофическому увеличению числа резистентных микроорганизмов.

Тетрациклины могут оказывать побочное действие. Тетрациклин, раздражая пищеварительный тракт, вызывает жжение в эпигастриальной области, тошноту, рвоту, диарею. В тяжелых случаях возникают эзофагит, язвы пищевода, панкреатит. Доксициклин вызывает абдоминальный дискомфорт намного реже. При приеме тетрациклина в суточной дозе выше 2 г появляется опасность жировой дистрофии и некроза печени из-за образования свободных радикалов антибиотика.

Тетрациклин и слабее доксициклин усиливают катаболизм белков и могут оказывать нефротоксические эффекты у пациентов с заболеваниями почек. При приеме тетрациклина с истекшим сроком годности развивается синдром Фанкони - тошнота, рвота, ацидоз, полиурия,

протеинурия, аминокацидурия, глюкозурия. Эти нарушения обусловлены повреждением проксимальных извитых канальцев почек.

У 1-2% больных тетрациклины вызывают фотодерматоз. В коже под влиянием ультрафиолетовых лучей они превращаются в свободные радикалы.

У детей в возрасте до 8 лет при приеме тетрациклинов замедляется линейный рост костей и повреждаются зубы (приобретают желтую или серо-коричневую окраску с трещинами эмали, деформируются, подвержены кариесу). В зубах и костях откладывается хелатный комплекс тетрациклинов и кальция ортофосфата. Прием тетрациклинов при беременности создает угрозу тератогенного эффекта.

При внутривенном введении доксициклина иногда развивается тромбоз. Аллергические реакции на тетрациклины возникают редко. Тетра-циклины как антибиотики широкого противомикробного спектра подавляют нормальную микрофлору и могут вызывать кандидоз полости рта, влагалища, системный кандидоз и даже псевдомембранозный колит.

Тетрациклин и доксициклин противопоказаны детям до 8 лет, при беременности, грудном вскармливании, тяжелых заболеваниях печени и почек, порфирии, лейкопении.

Глицилциклины (бактериостатические)

Тигециклин оказывает бактериостатическое действие в 20 раз сильнее тетрациклинов. Связывается с двумя дополнительными нуклеотидами в акцепторном участке 30S-субъединицы рибосом и нарушает присоединение амино-ацил-транспортной РНК. Обладает широким противомикробным спектром, подавляет микроорганизмы, резистентные к тетрациклинам. Вводят в вену капельно. Связь с белками плазмы - 70-90%. В печени 20% дозы глюкуронируется или ацетируется. Неизмененный тигециклин и его конъюгаты выводятся с желчью и в меньшей степени с мочой. Период полужизни - 42 ч. Применяют при внебольничной пневмонии, осложненных инфекциях кожи и мягких тканей, интраабдоминальных инфекциях. Побочное действие: анорексия, тошнота, рвота, диарея, головная боль, головокружение, повышение свертываемости крови, кожная сыпь, флебит в месте инъекции.

Спектиномицин (бактериостатический)

Спектиномицин продуцируется почвенным актиномицетом *Streptomyces spectabilis*. По химической структуре - аминоциклитол, напоминает аминогликозиды. Оказывает бактериостатическое действие. Взаимодействует с 30S-субъединицей рибосом и блокирует синтез белка у грамотрицательных бактерий.

Подавляет штаммы гонококка, резистентные к пенициллинам, цефалоспорином и фторхинолонам. Вводят однократно глубоко в мышцы больным гонорейным уретритом, цервицитом, проктитом. Мало связывается белками плазмы. Выводится с мочой в неизменном виде, период полужизни - 1-3 ч.

Спектиномицин хорошо переносится, лишь изредка вызывает головную боль, головокружение, бессонницу, тошноту, боль и инфильтраты в месте инъекции, повышает температуру тела, уменьшает содержание гемоглобина. Противопоказан детям до 1 года, неэффективен при гонококковом фарингите, так как не создает терапевтическую концентрацию в слюне.

Антибиотики, нарушающие синтез белка на 50S-субъединице рибосом

Макролиды (бактериостатические или бактерицидные)

Первый антибиотик группы макролидов - эритромицин - выделен в 1952 г. из культуральной жидкости актиномицета *Streptomyces erythraeus*, обитающего в почве Филиппинского архипелага. В структуру макролидов входит 14-16-членное макроциклическое лактонное кольцо, к которому присоединены один или несколько дезоксисахаров, 15-членный макролид (азалид) азитромицин содержит атомы азота. Макролиды классифицируют по химическому строению (табл. 76.3).

Макролиды в зависимости от вида микроорганизмов и дозы препарата оказывают бактериостатическое или бактерицидное влияние. Липофильные молекулы макролидов проникают в

цитоплазму микроорганизмов, где связываются с 50S-субъединицей рибосом. Ингибируют транслокацию - перемещение растущего полипептида от акцепторного участка рибосомы к пептидильному участку. Связываются на рибосоме с рецептором в туннеле, через который выходят полипептиды. Нарушение транслокации сопровождается торможением синтеза белка и ослаблением вирулентности. Рибосомы грамположительных микроорганизмов связывают макролиды в 100 раз сильнее, чем рибосомы грамотрицательных.

Макролиды подавляют грамположительные бактерии, продуцирующие β -лактамазы узкого спектра, а также микроорганизмы, локализованные внутриклеточно. Они эффективны против метициллинчувствительных штаммов золотистого стафилококка, клостридии газовой гангрены, менингококка, гонококка, моракселлы, листерии, гемофильной палочки, спирохет, хламидий, легионеллы и микоплазмы пневмонии. Оказывают бактерицидное действие на гемолитические стрептококки, пневмококк, коринебактерию дифтерии, возбудитель коклюша. Кларитромицин тормозит размножение *Helicobacter pylori* и атипичных микобактерий, азитромицин сильнее других макролидов действует на гемофильную палочку. Рокситромицин, азитромицин и спирамицин подавляют простейших - токсоплазмы и криптоспоридии.

Природная резистентность к макролидам характерна для энтерококков, синегнойной палочки, ацинетобактера. Макролиды не нарушают колонизационную активность кишечных бактерий.

Приобретенная резистентность к макролидам обусловлена мутацией генов, локализованных в плазмидах и хромосомах микроорганизмов. Ее механизмы:

- уменьшение проницаемости цитоплазматической мембраны;
- продукция метилазы, нарушающей связывание антибиотиков с 50S-субъединицей рибосом;

Таблица 76.3. Пути введения и фармакокинетика макролидов

Макролиды	Пути введения	Биодоступность при приеме внутрь, %	Связь с белками плазмы, %	Период полужизни, ч	Пути элиминации
14-членные					
Эритромицин	Внутрь, внутривенно, местно (глазная мазь, мазь на кожу)	30-65	70-90	1,5-2,5	В печени 90% дозы деметилируются, выводятся с мочой (2-8% в неизмененном виде)
Кларитромицин	Внутрь, внутривенно	50-55	65-70	3-7	В печени 20% дозы окисляются до оксикларитромицина и выводятся с мочой (40-50%)
Рокситромицин	Внутрь	90	95	12	В печени деметилируется, выводятся с мочой (12% в неизмененном виде)
15-членные (азалиды)					
Азитромицин	Внутрь, внутривенно, местно (глазные капли)	37	7-50	35-50	В печени 35% дозы деметилируются, выводятся с мочой (6% в неизмененном виде)
16-членные					

Джозамицин	Внутрь	75	15	1,5-2,5	В печени окисляется с о выводится с желчью (50
Мидекамицин	Внутрь	95	45-50	1-1,5	В печени преобразуется желчью (30%) и мочой (
Спирамицин	Внутрь, внутривенно	30-40	10-15	6-12	В печени преобразуется выводится с желчью (80

► гидролиз эстеразами;

► ускоренное удаление (эффлюкс) из клеток.

Джозамицин не удаляется из микроорганизмов, к нему чувствительны штаммы пневмококка, не реагирующие на другие макролиды.

Макролиды подавляют адгезию и инвазивную активность микроорганизмов, усиливают их фагоцитоз, в том числе возбудителей, обладающих природной резистентностью (например, синегнойной палочки), сохраняют высокую противомикробную активность в кислой среде очагов воспаления - экссудате среднего уха, бронхиальной слизи.

Макролиды вызывают плеiotропные эффекты, независимые от противо-микробного действия:

► препятствуют гиперсекреции бронхиальной слизи (при сухом непродуктивном кашле антибиотики комбинируют с секретолитическими средствами);

► являются антиоксидантами, тормозят синтез простагландинов и лейко-триенов, оказывают противовоспалительное действие;

► уменьшают продукцию интерлейкинов-1, -6, -8, ФНОα, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, молекул клеточной адгезии, стимулируют образование интерлейкинов-4 и -10.

Макролиды всасываются в кровь из тонкой кишки. Эритромицин в значительной степени разрушается желудочным соком, его применяют в таблетках с кишечнорастворимым покрытием и капсулах.

Другие макролиды устойчивы в кислой среде, всасываются быстро и полностью, хотя многие препараты подвергаются пресистемной элиминации. Пища уменьшает биодоступность макролидов на 40-50%.

Связь макролидов с белками плазмы варьирует от 7 до 90%. Они плохо проникают через ГЭБ и гематоофтальмический барьер, накапливаются в экссудате среднего уха, миндалинах, легких, селезенке, печени, почках, костях, секрете предстательной железы, преодолевают плацентарный барьер, поступают в грудное молоко (50%). Содержание макролидов значительно выше внутри клеток, чем в плазме. Нейтрофилы поглощают макролиды и доставляют их в очаги инфекции. В печени макролиды преобразуются при участии изоферментов 3A4 и 3A5 цитохрома P450 в активные и неактивные метаболиты. Метаболиты и неизмененные антибиотики элиминируются преимущественно с желчью (см. табл. 76.3).

Макролиды применяют при инфекциях дыхательных путей, кожи и мягких тканей, полости рта, мочеполовой системы, вызванных внутриклеточными возбудителями и грамположительными бактериями, резистентными к пени-циллинам и цефалоспорином. Основные показания к их назначению следующие (в скобках указаны антибиотики выбора):

► инфекции верхних дыхательных путей: стрептококковый тонзиллофа-рингит, острый синусит и средний отит;

► инфекции нижних дыхательных путей: обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, включая атипичную;

► коклюш;

- ▶ дифтерия (применяют совместно с противодифтерийной сывороткой);
- ▶ инфекции кожи и мягких тканей, вызванные стрептококками;
- ▶ инфекции полости рта: периодонтит, периостит, гингивит;
- ▶ эрадикация *Helicobacter pylori* при язвенной болезни (кларитромицин);
- ▶ трахома (азитромицин);
- ▶ инфекции, передаваемые половым путем: хламидиоз, сифилис без поражения нервной системы, мягкий шанкр, венерическая лимфогранулема;
- ▶ болезнь Лайма (азитромицин);
- ▶ инфекции, вызванные атипичными микобактериями на фоне ВИЧ-инфекции (кларитромицин);
- ▶ паразитарные инвазии: токсоплазмоз (спирамицин) , криптоспоридиоз (спирамицин, рокситромицин).

Макролиды оценивают как малотоксичные противомикробные средства. Изредка они вызывают аллергические реакции в виде лихорадки, кожной сыпи, крапивницы, эозинофилии.

Эритромицин и в меньшей степени джозамицин и спирамицин активируют рецепторы мотилина и вызывают диспепсические расстройства. Через 10-20 дней лечения эритромицином и кларитромицином может развиваться холестатический гепатит с тошнотой, рвотой, спастической болью в животе, лихорадкой, желтухой, ростом активности аминотрансфераз в крови. Симптомы проходят спустя несколько дней после прекращения антибиотикотерапии. При внутривенном вливании макролиды могут вызывать тромбофлебит, обратимо ухудшают слух, удлиняют интервал Q-T на ЭКГ.

Эритромицин и кларитромицин, ингибируя цитохром P450 печени, пролонгируют и усиливают действие лекарственных средств, имеющих метаболический клиренс (анксиолитиков, карбамазепина, вальпроевой кислоты, тео-филлина, варфарина, глюкокортикоидов, циклоспорина).

Макролиды с осторожностью применяют при заболеваниях печени, аритмии, беременности. У больных почечной недостаточностью дозу кларитро-мицина уменьшают в соответствии с клиренсом креатинина. На время ан-тибиотикотерапии прекращают грудное вскармливание и отказываются от употребления алкогольных напитков.

Хлорамфеникол (бактериостатический)

Хлорамфеникол (левомецетин*) продуцирует актиномицет *Streptomyces ve-nezuelae*, выделенный в 1947 г. из почвы Венесуэлы. Является производным нитробензола и имеет самое простое в группе антибиотиков строение. Биологической активностью обладает только L-изомер.

Хлорамфеникол оказывает бактериостатическое действие. Он поступает в цитоплазму микроорганизмов облегченной диффузией, обратимо связывается с 50S-субъединицей рибосом и ингибирует в пептидильном участке пептидилтрансферазу - фермент, катализирующий включение аминокислот в растущую полипептидную цепь. У микроорганизмов нарушается синтез белка.

Подобно тетрациклинам хлорамфеникол обладает широким противомикробным спектром. Клиническое значение имеет влияние на чувствительные

к пенициллину штаммы пневмококка, менингококк, гемофильную палочку, сальмонеллы, бактериоиды и риккетсии.

Микроорганизмы, резистентные к хлорамфениколу, продуцируют ацил-трансферазу, ацилированный антибиотик не связывается с рибосомами. Другие механизмы резистентности - уменьшение проницаемости цитоплазматической мембраны и мутации белков 50S-субъединицы рибосом.

При приеме внутрь всасывается 75-90% дозы хлорамфеникола. Пища не влияет на биодоступность. Внутримышечно и внутривенно вводят растворимое в воде соединение хлорамфеникола с сукцинатом натрия. Гидролиз этого эфира катализируют гидролазы печени, почек и легких.

Хлорамфеникол поступает во все органы и ткани, проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. Его концентрация в ликворе составляет 60% уровня в плазме. При менингите проницаемость ГЭБ для хлорамфеникола увеличивается. Связь с белками плазмы - 60-80%.

В печени хлорамфеникол конъюгирует с глюкуроновой кислотой. Глюкуронид и неизмененный антибиотик (5-10%) элиминируются с мочой. За сутки выводится 75-90% принятой дозы. При циррозе печени дозу хлорамфеникола необходимо уменьшать. Индукторы биотрансформации - фенobarбитал, фе-нитоин и рифампицин - ускоряют глюкуронирование. Период полуэлиминации хлорамфеникола - 1,5-3,5 ч.

Применение хлорамфеникола оправдано только в тех случаях, когда успех терапии инфекционных заболеваний выше риска развития побочных эффектов. Хлорамфеникол принимают внутрь, вводят внутримышечно и внутривенно при менингите, вызванном пневмококком, менингококком или гемофильной палочкой; абсцессе мозга, вызванном бактероидами; брюшном тифе, сыпном тифе, ку-лихорадке. При гнойно-воспалительных заболеваниях глаз хлорамфеникол назначают в глазных каплях. Хлорамфеникол (D, L) (синтомицин*) применяют в форме линимента при инфекциях кожи и в вагинальных суппозиториях при инфекциях влагалища.

Хлорамфеникол нарушает синтез белка на внутренней мембране митохондрий и вызывает серьезные побочные эффекты:

- дозозависимые, обратимые анемию, лейкопению, тромбоцитопению;
- апластическую анемию и панцитопению у людей с генетической предрасположенностью.

Нитрогруппа хлорамфеникола восстанавливается ферментами бактерий кишечника с образованием токсических интермедиатов. В клетках эритропоэза хлорамфеникол нарушает митохондриальный синтез белка, захват двухвалентного железа и его включение в гем. При лечении хлорамфениколом анализ крови проводят 1 раз в 3 дня. У детей после выздоровления сохраняется риск заболеть острым миелобластным лейкозом. Среди других побочных эффектов хлорамфеникола - горький вкус во рту, тошнота, рвота, диарея, неясное видение, парестезия. Аллергические реакции возникают редко.

У новорожденных хлорамфеникол может вызывать «серый синдром» (англ. gray baby syndrome). Появляются рвота, нерегулярное частое дыхание, цианоз, жидкий стул зеленоватыми массами. Ребенок отказывается от сосания, становится вялым. Кожа приобретает пепельно-серую окраску, температура

тела снижается, возникают сердечная недостаточность, сосудистый коллапс и метаболический ацидоз. Летальность при «сером синдроме» новорожденных достигает 40%. Его патогенез - низкая активность глюкуронилтрансферазы печени в первые 3-4 нед жизни и неадекватная экскреция неконъюгированного хлорамфеникола с мочой.

Терапия хлорамфениколом брюшного тифа может сопровождаться массивным бактериолизом и освобождением эндотоксинов (токсическая реакция Яриша-Герксгеймера). Хлорамфеникол ингибирует биотрансформацию ксенобиотиков, имеющих метаболический клиренс. Противопоказан при заболеваниях печени, почек, органов кроветворения, порфирии, генетическом дефекте Г-6-ФД, псориазе, дерматите, грибковых заболеваниях кожи, беременности, детям в первые месяцы жизни. На период приема хлорамфеникола прекращают грудное вскармливание.

Линкозамиды (бактериостатические)

Линкомицин образуется почвенным актиномицетом *Streptomyces lincolnensis*, **клиндамицин** - полусинтетическое производное линкомицина. Линкозамиды оказывают бактериостатическое действие. Они связываются с 50S-субъединицей рибосом и, подобно макролидам, ингибируют транслокацию растущей полипептидной цепи от ацепторного участка к пептидилному. Конкурируют с макролидами и хлорамфениколом за связь с рецептором на 50S-субъединице.

Линкозамиды являются антибиотиками с узким противомикробным спектром. Они тормозят размножение метициллинчувствительных штаммов золотистого стафилококка, пневмококка, гемолитических стрептококков, бактероидов. Клиндамицин в 2-10 раз эффективнее линкомицина, дополнительно подавляет простейших - токсоплазму, пневмоцисту, плазмодия малярии. Обладают

постантибиотическим эффектом. Резистентность к линкозамидам обусловлена метилированием бактериальной РНК в области 50S-субъединицы рибосом.

При приеме внутрь биодоступность линкомицина составляет 30%, клиндамицина - 90%. В присутствии пищи всасывание линкомицина уменьшается, клиндамицина - существенно не изменяется. Растворимые соли линкомицина гидрохлорид и клиндамицина фосфат вводят внутримышечно и внутривенно. Они освобождают свободные основания под влиянием гидролаз тканей.

Линкозамиды поступают во все органы и ткани за исключением головного мозга. Создают высокую концентрацию в нейтрофилах, альвеолярных макрофагах, бронхиальной слизи, желчи, костях, зубах, проникают через плаценту и в грудное молоко. Связь линкозамидов с белками плазмы достигает 90%.

Линкомицин и клиндамицин окисляются в печени в неактивные метаболиты. Продукты биотрансформации и неизмененные (10-30% дозы) антибиотики выводятся с мочой и желчью. Период полуэлиминации линкомицина - 4-6 ч, клиндамицина - 2,5-3 ч.

Антибиотики группы линкозамидов принимают внутрь, вводят внутримышечно и внутривенно при инфекциях, вызванных грамположительными кокками и бактероидами:

- ▶ аспирационной пневмонии, абсцессе легкого, эмпиеме плевры;
- ▶ инфекциях кожи и мягких тканей, диабетической стопе;
- ▶ интраабдоминальных инфекциях (перитонит, абсцесс);
- ▶ остеомиелите;
- ▶ периодонтите и других инфекциях полости рта.

Клиндамицин применяют также при тропической малярии, резистентной к хлорохину, токсоплазмозе и пневмоцистозе. При угревой сыпи линкозамиды применяют местно в форме мази, крема и геля.

Линкозамиды могут вызывать тошноту, рвоту, диарею, псевдомембранозный колит, кожную сыпь, зуд, эритему. Среди редких побочных эффектов - нейтропения, тромбоцитопения. При внутривенном введении может развиваться тромбоз. В больших дозах линкозамиды нарушают стимулированное ионами кальция освобождение ацетилхолина с опасностью нервно-мышечной блокады.

Линкозамиды противопоказаны при заболеваниях пищеварительного тракта в анамнезе, печеночной и почечной недостаточности, грибковых поражениях кожи, полости рта и влагалища, беременности, грудном вскармливании, детям до 1 мес. Парентеральное введение опасно при миастении и перед введением антидеполяризующих миорелаксантов.

мупиноцин (бактериостатический)

Мупиноцин - продукт *Pseudomonas fluorescens*, производное псевдомониевой кислоты.

Бактериостатическое действие мупиноцина обусловлено обратимым связыванием с синтазой изолейцил-транспортной РНК и нарушением синтеза белка у бактерий. Тормозит размножение стафилококков (включая метициллинрезистентные штаммы) и стрептококков, менее активен против грамотрицательных микроорганизмов. Не изменяет состав нормальной микрофлоры кожи, в кислой среде кожных секретов противомикробный эффект возрастает.

Мупиноцин незначительно всасывается в кровь с поверхности кожи. Применяют в форме мази для профилактики инфекционных осложнений ран, лечения инфекций кожи и полости носа.

На месте аппликации мупиноцина могут возникать жжение и зуд. Противопоказан при тяжелой почечной недостаточности, с осторожностью назначают при беременности. На время лечения прерывают грудное вскармливание. Назальную мазь не применяют в офтальмологии.

фузидовая кислота (бактериостатическая)

Тетрациклический тритерпеноид **фузидовая кислота** продуцируется грибом *Fusidium coccineum*. Оказывает бактериостатическое действие, нарушает у бактерий связывание фактора элонгации G с ГТФ и рибосомой. Синтез белка не обеспечивается энергией и останавливается. У

бактерий имеется только фактор элонгации G, в клетках человека функционируют факторы элонгации, нечувствительные к фузидовой кислоте. В высоких концентрациях тормозит связывание аминоацил-транспортной РНК с акцепторным участком рибосом.

Фузидовая кислота уменьшает продукцию интерлейкинов-1, -2, интерферона γ , ФНО α , нарушает хемотаксис нейтрофилов и функции Т-лимфоцитов.

Основное значение имеет эффективность фузидовой кислоты против ме-тициллинрезистентных штаммов золотистого стафилококка, она также подавляет размножение менингококка, гонококка, моракселлы, коринебактерии дифтерии, гемофильной палочки, возбудителя коклюша, клостридий, включая *Clostridium difficile*.

Приобретенная резистентность микроорганизмов к фузидовой кислоте обусловлена рядом механизмов:

- ▶ уменьшением проницаемости клеточной стенки для антибиотика;
- ▶ изменением структуры фактора элонгации G в результате хромосомных мутаций;
- ▶ инаktivацией эстеразами бактерий.

При приеме внутрь биодоступность фузидовой кислоты - 70-90%. Пища замедляет всасывание. Концентрации в гнойном экссудате такие же, как в плазме. Поступает в миокард, легкие, печень, почки, среды глаза, кожу, подкожную клетчатку, кости, грудное молоко. Плохо проникает в головной мозг, но создает терапевтическую концентрацию в зоне абсцесса мозга. Связь с белками плазмы - 95%. В печени преобразуется в дикарбоксилат и глюкуронид. Неизменная фузидовая кислота (2%) и ее метаболиты выводятся с желчью. Период полуэлиминации - 10-15 ч.

Фузидовая кислота плохо всасывается из кожи (0,18-2,3% дозы), при механической травме и заболеваниях кожи всасывание повышается. Создает на ожоговой поверхности концентрацию, в 1,7-6,4 раза превышающую концентрацию в плазме.

Фузидовую кислоту принимают внутрь и вливают внутривенно капельно как резервный антибиотик при инфекциях, вызванных метициллинрезистентными штаммами золотистого стафилококка: отите, синусите, пневмонии, абсцессе легкого, эмпиеме плевры, эндокардите, инфекциях кожи, мягких тканей и глаз, гнойном артрите, остеомиелите, сепсисе. Принимают внутрь при псевдомембранозном колите, применяют в глазных каплях и наносят на кожу в формах крема и мази.

При приеме внутрь фузидовая кислота может вызывать тошноту, диарею, абдоминальную боль, при вливании в вену - тромбофлебит, гемолиз, вытесняет билирубин из связи с белками плазмы с опасностью желтухи. Редко вызывает обратимые гранулоцитопению и тромбоцитопению (образуются IgG против форменных элементов). При местном применении оказывает раздражающее действие. Противопоказана при заболеваниях печени, новорожденным. Внутривенное введение запрещено при облитерирующих заболеваниях сосудов. При совместном применении со статинами повышает риск развития рабдомиолиза.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА

сульфаниламиды

Сульфаниламидные средства стали первыми в истории эффективными химио-терапевтическими средствами для лечения бактериальных инфекций. Сотрудник немецкой фирмы I.G. Farbenindustrie фармаколог Герхард Домагк (1895-1964) исследовал влияние анилиновых красителей на патогенные стрептококки. Красная краска прontosил не нарушала роста колоний стрептококков на питательных средах, но защищала от гибели зараженных стрептококками мышей. Домагк предположил, что прontosил (красный стрептоцид) является пролекарством и в кишечнике восстанавливается в активное вещество - сульфаниламид (стрептоцид*). В 1935 г. Домагк опубликовал в немецком журнале статью

«Вклад в химиотерапию бактериальных инфекций» и выступил с докладом на заседании Королевского медицинского общества Великобритании.

Вскоре в Западной Европе и США было синтезировано большое количество сульфаниламидных средств. Их известности способствовало излечение от сепсиса с помощью сульфатиазола племянницы президента США Ф.Д. Рузвельта. В 1939 г. Домагу была присуждена Нобелевская премия, но под угрозой расправы со стороны гестапо он был вынужден отказаться от награды. Только весной 1945 г. создатель сульфаниламидов получил памятную медаль от Нобелевского комитета, хотя и без денежного вознаграждения.

В настоящее время значение сульфаниламидов сократилось из-за резистентности микроорганизмов и побочного действия препаратов. Предпочтение отдается более эффективным антибиотикам.

Сульфаниламиды являются производными *p*-аминобензолсульфонамида. Для их противомикробной активности основное значение имеет незамещенная аминогруппа, присоединенная к бензольному кольцу в *p*-положении к сульфонамидной группе $-SO_2NH_2$. Водород сульфонамидной группы можно заменять на радикал для повышения антибактериальной активности и улучшения фармакокинетики.

Механизм бактериостатического действия сульфаниламидов обусловлен их структурным сходством с ПАБК. Сульфаниламиды конкурируют с ПАБК за включение в дигидроптероевую кислоту и ингибируют дигидроптероат-синтазу - фермент, катализирующий связывание ПАБК с дигидроптеридином. В результате нарушается синтез фолиевой (дигидрофолиевой) кислоты (рис. 77.1). Микроорганизмы, чувствительные к сульфаниламидам, синтезируют фолиевую кислоту из ПАБК. Млекопитающие и микроорганизмы, обладающие природной резистентностью, потребляют готовую фолиевую кислоту.

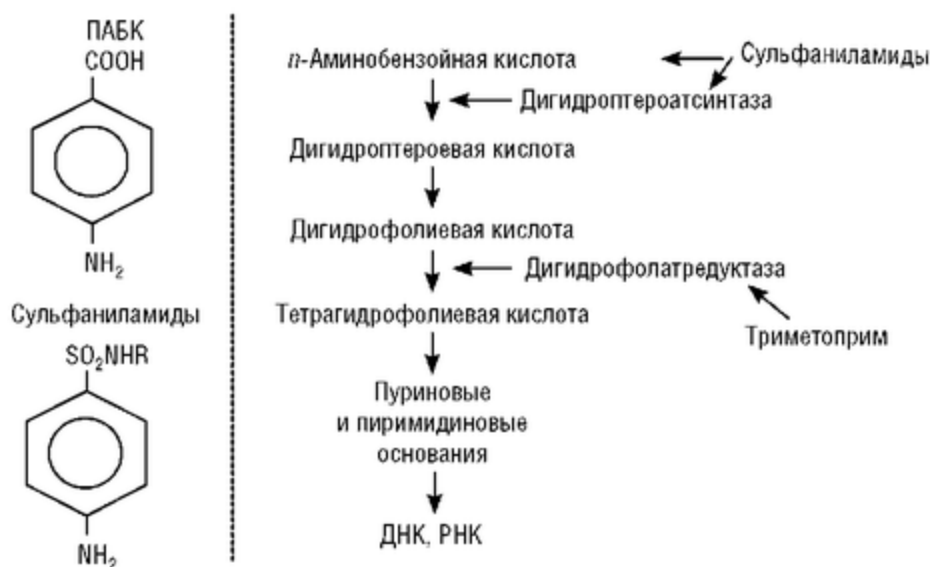


Рис. 77.1. Механизм противомикробного действия сульфаниламидов и триметоприма

Действие сульфаниламидов усиливает производное диаминопиримидина триметоприм. Он ингибирует дигидрофолатредуктазу - фермент, восстанавливающий фолиевую кислоту в активную форму, - ТГФ. Дигидрофолатредуктаза микроорганизмов в 50 000 раз чувствительнее к триметоприму, чем аналогичный фермент человека. Механизм резистентности к триметоприму - мутация гена, кодирующего дигидрофолатредуктазу.

Антагонистами сульфаниламидов являются местные анестетики - эфиры ПАБК (прокаин, тетракаин, бензокаин). Бактериостатический эффект сульфаниламидов ослабляется при нанесении на гнойные раны, так как при распаде нейтрофилов выделяется большое количество ПАБК.

Сульфаниламиды обладают широким противомикробным спектром. Он включает:

- бактерии - метициллинчувствительные штаммы золотистого стафилококка, гемолитические стрептококки, пневмококк, гонококк, менингококк, гемофильную палочку, возбудителей мягкого шанкра и сибирской язвы, коринебактерию дифтерии, протей, кишечную палочку, шигеллы, холерный вибрион, нокардии (большинство штаммов резистентны);
- хламидии трахомы, пситтакоза, паховой лимфогранулемы;
- простейших - токсоплазму, плазмодий малярии.

Резистентность к сульфаниламидам обусловлена их ускоренной инактивацией и адаптацией микроорганизмов: ростом в 70-100 раз потребления ПАБК, уменьшением аффинитета дигидроптероатсинтазы, переходом на потребление готовой фолиевой кислоты.

Сульфаниамиды классифицируют на несколько групп.

1. Средства для резорбтивного действия:

- с коротким эффектом - сульфадимидин;
- с длительным эффектом - сульфадиметоксин;
- со сверхдлительным эффектом - сульфален.

2. Средства, действующие в просвете кишечника, - фталилсульфатиазол, сульфагуанидин .

3. Средства для местного применения - сульфацетамид, сульфаниламид, сульфадиазин серебра.

4. Комбинированное средство - ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + три-метоприм).

5. Азосоединение сульфаниамида с салициловой кислотой - сульфаса-лазин .

При приеме внутрь биодоступность сульфаниамидов для резорбтивного действия составляет 70-100%. Основное место всасывания - тонкая кишка, небольшая часть дозы поступает в кровь из желудка. Связь с белками плазмы выше у сульфаниамидов длительного действия (90-99%), чем у сульфаниамидов короткого действия (75-85%). Сульфаниамиды проникают во все ткани и жидкости организма. Концентрация в плевральной, перитонеальной, синовиальной и внутриглазной жидкостях достигает 50-80% концентрации в плазме. Содержание сульфаниамидов короткого действия в головном мозге - 50-80% уровня в плазме, содержание сульфаниамидов с длительным эффектом - только 5-10%. Сульфаниамиды проникают через плацентарный барьер и в грудное молоко.

В печени аминокетон сульфаниамидов короткого действия ацетируется при участии N-ацетилтрансферазы. N-ацетилированные конъюгаты лишены антибактериальной активности и выводятся с мочой. Сульфадиметоксин и сульфален конъюгируют с глюкуроновой кислотой, выводятся с мочой, 93- 95% молекул реабсорбируется. Период полувыведения сульфаниамидов короткого действия - 6-10 ч, сульфадиметоксина - 12 ч, сульфалена - 65 ч.

Фталилсульфатиазол и сульфагуанидин плохо всасываются из кишечника. Фталилсульфатиазол является пролекарством. В кишечнике он гидролизует-ся ферментом бактерий с отщеплением от аминокетон фталевой кислоты. Сульфацетамид, примененный в глазных каплях, хорошо проникает в среды глаза и почти не всасывается в кровь.

Сульфадимидин, сульфадиметоксин и сульфален применяют при тонзиллите, гайморите, остром среднем отите, обострении хронического бронхита, дизентерии, неосложненном холецистите, роже, раневой инфекции. Фталил-сульфатиазол и сульфагуанидин показаны при гастроэнтерите, колите и дизентерии, для профилактики инфекционных осложнений после операций на кишечнике. Их комбинируют с сульфаниламидами резорбтивного действия, чтобы подавить размножение бактерий в стенке кишечника. Сульфацетамид в глазных каплях назначают при инфекциях слезных протоков, конъюнктивы, роговицы (включая трахому и бленнорею). Сульфаниламид (порошок, мазь) и сульфадиазин серебра (крем) наносят на кожу при негнойных ожоговых и раневых инфекциях, трофических язвах, пролежнях.

Ко-тримоксазол содержит сульфаниламид средней продолжительности действия сульфаметоксазол и триметоприм в соотношении доз 5:1. Спектр противомикробного действия ко-тримоксазола

включает золотистый стафилококк (в том числе некоторые метициллинрезистентные штаммы), гемолитические стрептококки, пневмококк, менингококк, моракселлу, гемофильную палочку, клебсиеллу пневмонии, бруцеллу, энтеробактер, кишечную палочку, шигел-лы, сальмонеллы.

Ко-тримоксазол оказывает бактерицидное действие. Сульфаметоксазол препятствует включению ПАБК в фолиевую кислоту, триметоприм нарушает восстановление фолиевой кислоты в ТГФ (см. рис. 77.1). Эти средства взаимодействуют по принципу потенцированного синергизма.

При приеме внутрь биодоступность ко-тримоксазола - 90-100%. Триме-топрим всасывается быстрее сульфаметоксазола, легче проникает в ткани и жидкости организма, включая бронхиальную слизь и ликвор. Связь с белками плазмы сульфаметоксазола - 65%, триметоприма - 40%. Оба компонента ацетируются в печени. В течение суток с мочой выводится 25-50% дозы сульфа-метоксазола, 60% дозы триметоприма. Период их полуэлиминации - 10-11 ч.

Ко-тримоксазол применяют в медицинской практике при ряде заболеваний:

- ▶ внебольничных остром среднем отите, гайморите, бронхите, пневмонии;
- ▶ внебольничных пиелонефрите, цистите, уретрите, простатите;
- ▶ дизентерии, брюшном тифе, паратифах А и В, холере, гастроэнтерите, холецистите;
- ▶ бруцеллезе;
- ▶ нокардиозе¹, токсоплазмозе², пневмоцистной пневмонии³. Сульфаниламиды вызывают побочные эффекты у 5% больных. Их ацетили-

рованные метаболиты плохо растворяются в воде и могут вызывать кристаллурию - образование микрокристаллов в почечных канальцах. Для профилактики кристаллурии необходимо ежедневно выпивать 1,5 л воды. Моча должна иметь слабощелочную реакцию, чтобы повысилась растворимость сульфаниламидов.

Сульфаниламиды могут вызывать острую гемолитическую анемию у людей с генетическим дефектом Г-6-ФД. Редко они оказывают прямое миелотоксическое действие с опасностью агранулоцитоза, апластической анемии и тромбо-цитопении.

При гиперчувствительности к сульфаниламидам на первой неделе терапии появляются кожная сыпь, петехии, крапивница, эксфолиативный дерматит, эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), мультиформная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), глоссит, стоматит. Ко-тримоксазол вызывает аллергические реакции втрое реже некомбинированных сульфаниламидных средств.

У 0,1% пациентов через 3-5 дней приема сульфаниламидов развивается некроз печени с гепатомегалией и желтухой. У новорожденных, чаще у недоношенных детей, сульфаниламиды вытесняют билирубин из связи с альбуминами плазмы. Свободный билирубин транспортируется в базальные ганглии и субталамические ядра головного мозга. Такая форма энцефалопатии получила название «ядерная желтуха».

Ко-тримоксазол в большой дозе уменьшает содержание фолиевой кислоты в организме с риском развития макроцитарной анемии. Он может вызывать головную боль, депрессию, бред и галлюцинации.

¹ Эмпиема плевры, абсцесс легких, головного мозга, гнойный менингит, пиодермия, незаживающие свищи на коже, вызываемые видами нокардий.

² Поражение нервной системы, глаз, сердца, вызываемое *Toxoplasma gondii*.

³ Пневмония, вызванная дрожжеподобным грибом *Pneumocystis jirovecii*, возникает на фоне иммунодепрессивных состояний.

Прием сульфаниламидов противопоказан при недостаточности Г-6-ФД, анемии, лейкопении, заболеваниях почек, патологии печени с гипербилирубинемией, тиреотоксикозе, беременности, детям. Ко-тримоксазол не назначают при макроцитарной анемии. Сульфаниламиды не наносят на

гнойные раны и ожоги с выраженной экссудацией. На время лечения прекращают грудное вскармливание.

Сульфасалазин представляет собой азосоединение сульфапиридина с 5-аминосалициловой кислотой. Около 30% дозы сульфапиридина всасывается в кровь, 70% - восстанавливается ферментом кишечных бактерий с образованием сульфапиридина и 5-аминосалициловой кислоты, действующих в просвете кишечника. Сульфапиридин оказывает противомикробное действие, 5-аминосалициловая кислота подавляет воспаление. Сульфасалазин принимают внутрь при неспецифическом язвенном колите, болезни Крона и ревматоидном артрите. Побочные эффекты и противопоказания к применению такие же, как у ко-тримоксола, может вызвать судороги, интерстициальный нефрит. Окрашивает кожу и мочу в желтый цвет.

хинолоны

Фторхинолоны применяют с начала 1980-х годов. В их структуре в положении 3 находится карбоксил, в положении 6 - фтор, в положении 7 - гетероцикл пиперазина (производные 6-фтор-4-хинолон-3-карбоновой кислоты). Дифторхинолоны и трифторхинолоны содержат дополнительные атомы фтора соответственно в положениях 8 или 1 и 8 хинолонового цикла.

Фторхинолоны:

- ▶ оказывают бактерицидное влияние на 90% видов патогенных микроорганизмов;
- ▶ подавляют внутриклеточные микроорганизмы;
- ▶ эффективны при госпитальных инфекциях, вызванных антибиотикоре-зистентными штаммами;
- ▶ редко вызывают резистентность микроорганизмов, не способствуют селекции резистентных штаммов;
- ▶ характеризуются оптимальной фармакокинетикой;
- ▶ хорошо переносятся при длительном применении.

Фторхинолоны оказывают бактерицидное действие. У микроорганизмов они ингибируют топоизомеразу IV и ДНК-гиразу.

ДНК микроорганизмов находится в состоянии плотной упаковки, например, у кишечной палочки ДНК длиной 1100 мкм помещается в клетке размером 1-2 мкм. Такое возможно вследствие суперскручивания - оборота одной нити ДНК вокруг второй комплементарной нити сотни тысяч раз. Часть витков являются отрицательными (против часовой стрелки). Топоизомераза IV катализирует расхождение нитей ДНК, субъединица А ДНК-гиразы разрывает нить ДНК для введения отрицательного витка, субъединица В гидролизует АТФ, чтобы обеспечить энергией процесс суперскручивания.

При ингибировании фторхинолонами топоизомеразы IV и ДНК-гиразы нити ДНК раскручиваются. Активируются нуклеазы, вызывающие деструкцию ДНК и гибель микробных клеток.

В клетках человека топоизомераза IV и ДНК-гираза отсутствуют. Их функции в процессе репликации ДНК выполняет топоизомераза II. Фторхинолоны ингибируют ДНК-гиразу в терапевтической концентрации (0,1-10 мкг/мл), топоизомеразу II - в высокой концентрации (100-1000 мкг/мл).

Таблица 77.1. Фармакокинетика и пути введения фторхинолонов

Фторхинолоны	Пути введения	Период полуэлиминации, ч	Пути элиминации
<i>II генерация</i>			
Ломефлоксацин	Внутрь, местно (глазные капли)	8-9	10% дозы преобразуется в печени в пять неактивных метаболитов (в неизмененном виде) и с желчью (20-30%)

Офлоксацин	Внутрь, внутривенно, местно (глазные и ушные капли)	4,5-7	5% дозы превращается в печени в N-оксид и деметилофлоксацин (в неизменном виде), 5% с желчью в виде глюкуронида
Пефлоксацин	Внутрь, внутривенно	8-12	Деметилируется в печени в норфлоксацин и окисляется в N-глюкуроновой кислотой, выводятся с мочой (60%) и желчью
Норфлоксацин	Внутрь, местно (глазные и ушные капли)	10-12	Активный метаболит пефлоксацина, 5-8% дозы метаболизируются в печени, 35-40% с мочой (26-32% в неизменном виде)
Ципрофлоксацин	Внутрь, внутривенно, местно (глазные капли)	3-5	15% дозы превращается в печени в малоактивные метаболиты - формилципрофлоксацин, 80% выводится с мочой, 1% с желчью
III генерация			
Левофлоксацин	Внутрь, внутривенно	6-8	5% дозы превращается в печени в N-оксид и деметиллевофлоксацин, 95% с желчью в неизменном виде
Спарфлоксацин	Внутрь	16-30	Конъюгирует в печени с глюкуроновой кислотой, 28-38% дозы выводятся с мочой. Оказывает самое длительное действие
IV генерация			
Моксифлоксацин	Внутрь, внутривенно, местно (глазные капли)	12-14	Превращается в печени в N-сульфат и ацилглюкуронид, с мочой - 20% в виде конъюгатов, с желчью - 12% в неизменном виде

Фторхинолоны в зависимости от противомикробного спектра и особенностей фармакокинетики разделяют на II-IV генерации (I генерация - не применяемые в настоящее время нефторированные хинолоны) (табл. 77.1). Фтор-хинолоны III-IV генераций эффективны при инфекциях дыхательных путей и получили название «респираторные фторхинолоны».

Противомикробный спектр фторхинолонов включает золотистый стафилококк, гемолитические стрептококки, пневмококк, менингококк, гонококк, моракселлу, гемофильную палочку, коринебактерию дифтерии, патогенные анаэробные бактерии (кlostридии, бактероиды), кишечную палочку, сальмонеллы, шигеллы, холерный вибрион, энтеробактер, протей, синегнойную палочку, бруцеллу, возбудителей сибирской язвы, чумы, туляремии, легионеллу, микоплазму и хламидию пневмонии. Фторхинолоны III и IV генераций эффективнее средств II генерации подавляют стафилококки, пневмококк, анаэробные бактерии и внутриклеточные микроорганизмы. Ломефлоксацин, левофлоксацин и спарфлоксацин оказывают губительное действие на микобактерию туберкулеза. Резистентность к фторхинолонам формируется в результате мутации гена ДНК-гиразы.

Биодоступность большинства фторхинолонов достигает 80-95%, биодоступность норфлоксацина - 20-40%. Пища не влияет на биодоступность, хотя и замедляет всасывание. Концентрация фторхинолонов в легких, почках, предстательной железе, миометрии, нейтрофилах, альвеолярных макрофагах выше, чем в плазме. Фторхинолоны проникают через плацентарный барьер и в грудное молоко. Офлоксацин, пефлоксацин, ципрофлоксацин и левофлоксацин создают терапевтическую концентрацию в головном мозге. Связь фтор-хинолонов с белками плазмы - 10-45%, период полуэлиминации - от 3-5 до 10-24 ч (см. табл. 77.1).

Пути элиминации различаются у отдельных фторхинолонов. Ломефлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин и левофлоксацин выводятся с мочой преимущественно в неизменном виде. Пефлоксацин деметилируется в печени в активный метаболит - норфлоксацин. Спарфлоксацин и моксифлоксацин в печени конъюгируют с глюкуроновой кислотой, выводятся с мочой в виде глюкуронидов и частично - в неизменном виде. При почечной недостаточности

необходима коррекция дозы большинства фторхинолонов за исключением пефлоксацина. Его не назначают пациентам с печеночной недостаточностью.

Фторхинолоны применяют как средства второго ряда для монотерапии тяжелых инфекций, вызванных полирезистентными штаммами бактерий, а также при непереносимости антибиотиков. Их назначают при пневмококковой и атипичной пневмонии, дизентерии, брюшном тифе, холере, интраабдоминальных инфекциях, пиелонефрите, цистите, простатите, гонорее, инфекциях кожи, мягких тканей, костей и суставов, инфекциях глаз и уха, нейтропенической лихорадке, сепсисе. Офлоксацин, пефлоксацин и ципрофлоксацин, проникающие через ГЭБ, применяют при менингите, ципрофлоксацин - при сибирской язве, ломефлоксацин, левофлоксацин и спарфлоксацин - в составе комбинированной терапии при лекарственно-устойчивом туберкулезе.

Норфлоксацин показан только при инфекциях мочевыводящих путей, простатите и кишечных инфекциях.

Фторхинолоны могут вызывать головную боль, головокружение, тошноту, рвоту, дискомфорт в животе, кожную сыпь, фотодерматоз, нарушают вкусовые ощущения. Изредка при их приеме возникают инсомния, галлюцинации, бред, дезориентация, судороги, лейкопения, эозинофилия, гипогликемия, тендовагинит ахиллова сухожилия, повышается активность аминотрансфераз и щелочной фосфатазы в крови. Причина фотодерматоза - образование в коже свободных радикалов фторхинолонов под влиянием ультрафиолетовых лучей. Возбуждение обусловлено блокадой ГАМК-рецепторов головного мозга (группы риска - больные, принимающие теофиллин или НПВС). В ахилловом сухожилии фторхинолоны нарушают синтез гликозаминогликанов, чаще тендовагинит вызывает пефлоксацин в комбинации с препаратами глюкокортикоидов. У 0,001-0,01% больных фторхинолоны, удлиняя интервал Q-T, вызывают аритмию.

В эксперименте на неполовозрелых животных установлено, что фторхинолоны могут повреждать суставы. В хряще крупных опорных суставов появляются щелевидные расщепления, гипертрофируются хондроциты. Фторхинолоны тормозят в хондроцитах синтез митохондриальной ДНК, уменьшают продукцию и нарушают структуру коллагена и гликозаминогликанов, активируют свободнорадикальное окисление. Образуют хелатные комплексы с ионами магния, что нарушает синтез интегринов - рецепторов, расположенных на мембране хондроцитов. Интегрины обеспечивают связь клеток с матриксом хряща.

Фторхинолоны ингибируют метаболизм антикоагулянтов непрямого действия, теофиллина и других ксантинов, повышают токсичность антидепрессантов, антипсихотических, антиаритмических и антигистаминных средств.

Фторхинолоны противопоказаны при эпилепсии, предрасположенности к судорогам, психозах, церебральном атеросклерозе, аритмии, ХСН, заболеваниях печени и почек, псевдомембранозном колите, генетическом дефекте Г-6-ФД эритроцитов, беременности, в детском и подростковом возрасте (до 15-18 лет). На время приема фторхинолонов прекращают грудное вскармливание, не следует находиться на солнце, употреблять алкогольные напитки, управлять автомобилем и заниматься деятельностью, требующей повышенного внимания.

оксазолидиноны

Оксазолидиноны - **линезолид** и **тедизолид** - оказывают бактериостатическое действие. Они необратимо связываются с 23S рибосомальной РНК, входящей в состав 50S-субъединицы рибосом микроорганизмов и предотвращают образование функционально активного комплекса 70S, необходимого для начала синтеза белка. Подавляют экспрессию факторов вирулентности: коагулазы, α - и β -гемолизина золотистого стафилококка, стрептолизина и ДНКазы стрептококков. Постантибиотический эффект оксазолидинонов сохраняется 0,6-3,7 ч.

Оксазолидиноны обладают узким противомикробным спектром. Они нарушают размножение грамположительных микроорганизмов: метициллинрезистентных штаммов золотистого стафилококка, пневмококка, энтерококков, коринебактерии дифтерии, клостридий, листерии, нокардий. Резистентность микроорганизмов развивается редко, обусловлена мутацией генов, кодирующих 23S рибосомальную РНК и белки рибосом.

Оксазолидиноны быстро и полностью всасываются из кишечника. Связь с белками плазмы линезолида - 31%, тедизолида - 70-90%. Проникают в кожу, легкие, сердечную мышцу, через воспаленные мозговые оболочки. Концентрация в тканях составляет 70-80%, в головном мозге - 14-23% концентрации в плазме. В печени морфолиновое кольцо линезолида окисляется с образованием двух малоактивных метаболитов, 80-85% дозы выводится с мочой (30% в неизмененном виде), 7-12% - с желчью. Тедизолид выводится в неизмененном виде и в виде сульфоконъюгатов с желчью (82%) и мочой (18%). Период полуэлиминации оксазолидинонов - 4,5-5,5 ч.

Линезолид применяют при внебольничной и госпитальной пневмонии, инфекциях кожи и мягких тканей, вызванных полирезистентными грамположительными кокками. Тедизолид показан при инфекциях кожи и мягких тканей. Оксазолидиноны применяют по схеме ступенчатой терапии: вводят внутривенно, после стабилизации состояния больного переходят на прием внутрь.

Побочные эффекты: головная боль, тошнота, рвота, диарея, кандидоз полости рта, боль в месте инъекции. При лечении линезолидом возможны обратимые анемия и тромбоцитопения. Оксазолидиноны ингибируют МАО и усиливают гипертензивное действие адреномиметиков. С осторожностью их применяют при беременности, на время лечения прекращают грудное вскармливание.

нитрофураны

Нитрофураны оказывают дозозависимое бактериостатическое или бактерицидное действие. В клетках бактерий они восстанавливаются флавопротеиновыми нитроредуктазами. В процессе восстановления образуются свободные радикалы и перекисные продукты, повреждающие ДНК, дыхательную цепь и мембраны микроорганизмов. Нитрофураны тормозят выделение бактериальных токсинов, активируют фагоцитоз и синтез комплемента. Резистентность к нитрофуранам возникает редко и обусловлена мутацией генов нитроредуктаз.

Уроантисептики **нитрофурантоин** и **фуразидин** подавляют стафилококки, стрептококки, кишечную палочку, шигеллы, сальмонеллы, **нифурател** активен против стафилококков, энтерококков, кишечной палочки, сальмонелл, энтерококков, хламидий, трихомонад, дизентерийной амебы, лямблий.

Нитрофурантоин, фуразидин и нифурател быстро и полностью всасываются из тонкой кишки. Нитрофурантоин и нифурател проникают через ГЭБ и плацентарный барьер, поступают в грудное молоко, 30-50% их дозы выводится с мочой в неизмененном виде. Нитрофурантоин снижает pH мочи до 5, эффективен только при ее кислой реакции. Фуразидин меньше поступает в головной мозг, выделяется с мочой в неизмененном виде, не влияет на pH мочи. При ацидификации мочи реабсорбция фуразидина возрастает, что может усиливать побочные эффекты. Период полуэлиминации нитрофуранов - меньше 1 ч.

Нитрофурантоин, фуразидин и нифурател принимают внутрь при пиелонефрите, цистите, уретрите и для профилактики инфекционных осложнений после цистоскопии, катетеризации, хирургических операций. Нифурател эффективен также при вульвовагините, вызванном бактериями, хламидиями и трихомонадой. Его принимают при амебиазе и лямблиозе.

Самые распространенные побочные эффекты нитрофурантоина и фуразидина: головная боль, головокружение, сонливость, тошнота, рвота, диарея. Реже эти нитрофураны повышают температуру тела, вызывают озноб, лейкопению, тромбоцитопению, анемию, холестатическую желтуху, гепатит, панкреатит и интерстициальный фиброз легких. Патология печени и легких обусловлена продукцией свободных радикалов кислорода в процессе восстановления нитрофуранов. У части больных нитрофурантоин вызывает неврологические расстройства - нистагм, боль в скелетных мышцах и их атрофию. Полиневропатия может стать необратимой, если осложнится демиелинизацией чувствительных и двигательных нервов. При дефекте Г-6-ФД нитрофурантоин и фуразидин вызывают гемолитическую анемию. Нитрофурантоин окрашивает мочу в коричневый цвет. Нифурател переносится лучше, его побочное действие ограничивается диспепсическими расстройствами.

Нитрофурантоин и фуразидин противопоказаны при ХСН, тяжелых заболеваниях печени, почечной недостаточности (клиренс креатинина <60 мл/мин), фиброзе легких, острой порфирии, генетическом дефекте Г-6-ФД эритроцитов, беременности. Нитрофурантоин не назначают детям младше 6 лет, фуразидин и нифурател - людям моложе 18 лет.

Фуразолидон тормозит размножение шигелл, сальмонелл и лямблий. Частично всасывается из кишечника, проникает через ГЭБ, преобразуется в печени в неактивное аминопроизводное, выводится с мочой (65% дозы) и желчью. Принимают внутрь при дизентерии, паратифе, пищевой токсикоинфекции, лямблиозе. Быстро уменьшает симптомы интоксикации. Фуразолидон ингибирует МАО головного мозга и может вызывать тревогу, раздражительность и инсомнию. Противопоказан при тяжелой почечной недостаточности, заболеваниях печени, дефекте Г-6-ФД, беременности, грудном вскармливании, детям младше 6 лет. На фоне терапии недопустимы прием алкоголя и употребление продуктов, богатых тирамином. Фуразолидон не комбинируют с ингибиторами МАО.

Нифуроксазид тормозит размножение стафилококков, патогенных штаммов кишечной палочки, шигелл, сальмонелл, холерного вибриона. Не всасывается из кишечника. Принимают внутрь при бактериальной диарее без лихорадки и интоксикации. Противопоказан при беременности и детям младше 6 лет.

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СРЕДСТВА

Туберкулез вызывает внутриклеточная кислотоустойчивая бацилла - микобактерия туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*). Фармакотерапия туберкулеза представляет значительную сложность, так как широко распространены штаммы микобактерий, резистентные ко многим препаратам. Заболевание протекает хронически и требует длительного (от 6 мес до 1 года) приема комбинаций лекарственных средств. В связи с этим особое значение приобретает проблема их побочного действия. Противотуберкулезные средства классифицируют по терапевтической эффективности.

- I группа: наиболее эффективные средства - изониазид, рифампицин, фторхинолоны (лемефлоксацин, левофлоксацин, спарфлоксацин).
- II группа: средства со средней эффективностью - стрептомицин, канамицин, капреомицин, циклосерин, этамбутол, пиразинамид, этионамид, протионамид.
- III группа - средства с умеренной эффективностью: аминосалициловая кислота.

В клинической практике выделяют основные (I ряд) средства для лечения туберкулеза (изониазид, рифампицин, стрептомицин, этамбутол, пиразинамид) и резервные (II ряд) средства (канамицин, капреомицин, циклосерин, фтор-хинолоны, этионамид, протионамид, аминосалициловая кислота). Комбинации основных средств назначают всем больным туберкулезом. Резервные средства добавляют при полирезистентных к химиотерапии формам туберкулеза. Фармакокинетика противотуберкулезных средств представлена в табл. 78.1.

Гидразид изоникотиновой кислоты **изониазид** включают в терапию всех больных туберкулезом, если штаммы микобактерий чувствительны, и препарат удовлетворительно переносится. Применяют во фтизиатрии с 1952 г.

В цитоплазме микобактерий изониазид окисляется каталазой-пероксидазой с образованием свободного радикала. Он ингибирует еноил-(ацил-переносящий белок)-редуктазу жирных кислот II - фермент синтеза миколовых кислот¹ в клеточной стенке. Свободнорадикальный метаболит изониазида нейтрализуется алкилгидропероксидредуктазой. Селективное действие на микобактерии обусловлено отсутствием миколовых кислот в клетках человека и у других микроорганизмов. У микобактерий с приобретенной резистентностью нарушается преобразование изониазида в свободный радикал, ускоряется его инактивация, миколовые кислоты синтезируются в альтернативных метаболических путях.

¹ Длинноцепочечные разветвленные жирные кислоты (C₆₀-C₉₀) стенки микобактерий, придают им кислотоустойчивость.

Таблица 78.1. Пути введения и фармакокинетика противотуберкулезных средств

Противотуберкулезные средства	Пути введения	Биодоступность при приеме внутрь, %	Связь с белками плазмы, %	Период полуэлиминации, ч	Пути элиминации
Изониазид	Внутрь, внутримышечно, внутривенно	95	10	1-5	В печени ацетилируется, изоникотино-вая кислота дозы выводятся
Рифампицин	Внутрь, внутривенно	93	85-90	2,5-5	В печени деацетилируется, выводятся с желчью в неизменном виде
Этамбутол	Внутрь	75-80	20-30	3-4	В печени окисляется, 90% дозы выводятся с желчью, 20% - с желчью
Пиразинамид	Внутрь	90	10-20	9-12	В печени гидролизуются до кислоты, она окисляется, дозы выводятся с желчью
Этионамид	Внутрь	90	10-15	2-3	В печени превращается в этионамид, дозы выводятся с желчью
Протионамид	Внутрь	95	10-20	8-10	В печени превращается в протинамид, мочой и желчью
Аминосалициловая кислота	Внутрь	90	50-60	0,5-1	В печени ацетилируется, дозы выводятся с желчью 50% - в виде
Циклосерин	Внутрь	70-90	40	10	В печени подвешивается с мочой
Капреомицин	Внутримышечно	2	20	4-6	Выводится с мочой

Изониазид оказывает бактериостатическое влияние на неделящиеся мико-бактерии туберкулеза и бактерицидный эффект на бациллы в стадии размножения, строящие клеточную стенку из миколовых кислот. После 7 дней терапии уничтожает более 90% микобактерий. Проникает в клетки и воздействует на внутриклеточные микобактерии.

Изониазид хорошо всасывается при приеме внутрь, быстро поступает в клетки, создает высокую концентрацию в легочных кавернах, плевральном и перитонеальном экссудатах. Концентрация в ликворе такая же, как в плазме. Проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. В печени изониазид ацетируется - присоединяет ацетил от ацетил-КоА при участии N-ацетилтрансферазы. Затем ацетилированный изониазид превращается в изоникотиновую кислоту и моноацетилгидразин.

Скорость ацетилирования изониазида зависит от генетически детерминированной активности N-ацетилтрансферазы. У людей с высокой активностью фермента скорость ацетилирования в 2-3 раза выше, чем у людей с низкой активностью. У быстрых ацетилаторов период полуэлиминации изониазида составляет 1 ч, у медленных ацетилаторов - 2-5 ч. Клиренс изониазида при фенотипе быстрого ацетилирования снижается при заболеваниях печени, при фенотипе медленного ацетилирования - у людей, страдающих почечной недостаточностью. Скорость ацетилирования не сказывается на результатах терапии туберкулеза, но у медленных ацетилаторов чаще развиваются побочные эффекты.

Изониазид принимают внутрь, вводят внутримышечно или внутривенно при всех формах туберкулеза. Он может вызывать побочные эффекты: головокружение, инсомнию, психические нарушения, периферический неврит, неврит и атрофию зрительного нерва, шаткую походку, судороги, гепатит, кожную сыпь. Патогенез неврита - ингибирование пиридоксалькиназы ги-дразиновой структурой изониазида, при этом уменьшается преобразование пиридоксина в активную форму - пиридоксальфосфат. Для предупреждения неврита необходимо принимать пиридоксин в суточных дозах 10- 20 мг/кг.

При длительном приеме изониазида возникают психические нарушения - эйфория, бред, галлюцинации, утрата самоконтроля, временное ослабление памяти. Изониазид тормозит образование ГАМК из глутаминовой кислоты, ингибирует MAO и вызывает накопление дофамина, норадреналина и серото-нина в эмоциональных центрах.

Изониазид может вызывать анемию, агранулоцитоз, эозинофилию, тром-боцитопению, шум в ушах, сухость во рту, диспепсические расстройства, артрит и васкулит.

Метаболит изониазида моноацетилгидразин обладает гепатотоксичностью. Опасность патологии печени возрастает при хроническом алкоголизме, у медленных ацетиляторов и людей пожилого возраста.

Изониазид противопоказан при эпилепсии, психозах, полиомиелите в анамнезе, печеночной и почечной недостаточности, выраженном атеросклерозе. При беременности его принимают с осторожностью из-за опасности тератогенного и фетотоксического действия (опасность грыжи спинномозгового

канала с выпячиванием вещества спинного мозга через костный дефект позвоночника, гипоспадии, кровотечения, задержки психического развития у ребенка). На время терапии прекращают грудное вскармливание.

Рифампицин - полусинтетическое производное антибиотика рифамици-на SV. Макроциклические антибиотики рифамицины образуются почвенным актиномицетом *Streptomyces mediterranei*.

Рифампицин ингибирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу микобактерии туберкулеза и других бактерий (образует прочный комплекс с β -субъединицей фермента). У микроорганизмов не начинается синтез матричной РНК, хотя уже начатое удлинение ее молекулы может продолжаться. Рифампицин не ингибирует изофермент ДНК-зависимой РНК-полимеразы клеток человека. Резистентность микобактерий туберкулеза формируется в результате мутации гена, кодирующего структуру ДНК-зависимой РНК-полимеразы. Рифампи-цин тормозит реакции иммунитета.

Рифампицин оказывает бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии: метициллинрезистентные штаммы золотистого стафилококка, стрептококки, клостридии, менингококк, гонококк, гемо-фильную палочку, бруцеллу, клебсиеллу пневмонии, протей, размножающиеся и покоящиеся микобактерии. Клиническое значение имеет губительное влияние только на микобактерии.

Рифампицин хорошо всасывается из кишечника, пища уменьшает биодоступность. Участвует в энтерогепатической циркуляции. Проникает в бронхиальную слизь, легочные каверны, плевральный и перитонеальный экссудаты, ликвор. Период полуэлиминации - 2,5-5 ч. При приеме антибиотика на протяжении 14 дней элиминация ускоряется на 40%. Это обусловлено индукцией микросомальных ферментов печени, катализирующих деацети-лирование.

Рифампицин в составе комбинированной фармакотерапии принимают внутрь и вводят внутривенно при туберкулезе как средство первого ряда. Назначают также при инфекциях, вызванных атипичными микобактериями, и лепре.

Рифампицин может вызывать головокружение, сонливость, мышечную слабость, тошноту, рвоту, диарею, кожную сыпь, в редких случаях - холе-статический гепатит с желтухой и интерстициальный нефрит. При его нерегулярном приеме возможно развитие гриппоподобного синдрома (лихорадка, головная боль, боль в мышцах и костях), гемолитической анемии, тромбо-цитопении. Окрашивает биологические жидкости в оранжево-красный цвет. Противопоказан при тяжелых заболеваниях печени и почек, сердечно-легочной недостаточности, онкологических заболеваниях (повреждает

капилляры и ускоряет метастазирование), детям младше 1 года, в I триместре и конце III триместра беременности при грудном вскармливании.

Производное этандиимина **этамбутол** оказывает бактериостатическое влияние на размножающиеся микобактерии туберкулеза и атипичные ми-кобактерии. Ингибирует арабинозилтрансферазу и тормозит синтез араби-нана - компонента арабиногалактана и липоарабиноманнана, входящих в структуру клеточной стенки микобактерий. Резистентность к этамбутолу формируется медленно. Ее механизм - синтез арабинана без участия араби-нозилтрансферазы.

Этамбутол накапливается в легких и почках, поступает в грудное молоко, плохо проникает через неповрежденный ГЭБ, но при туберкулезном менингите в ликвор поступает 10-50% дозы. Депонируется в эритроцитах.

Этамбутол принимают внутрь совместно с другими противотуберкулезными средствами. Наиболее опасный побочный эффект этамбутола - неврит зрительного нерва с обратимым снижением остроты зрения и неспособностью различать красный и зеленый цвета. Перед назначением этамбутола и периодически во время лечения необходима консультация офтальмолога. Этамбутол может вызывать головную боль, головокружение, дезориентацию, галлюцинации, боль в суставах, лейкопению, диспепсические нарушения. Уменьшает почечную экскрецию мочевой кислоты с риском обострения подагры. Усиливает кашель. Противопоказан при неврите зрительного нерва, катаракте, диабетической ретинопатии, хронической почечной недостаточности, подагре, беременности, грудном вскармливании, детям до 13 лет.

Пиразинамид - синтетический пиразиновый аналог никотинамида. Оказывает слабое бактерицидное действие на медленно размножающиеся микобактерии туберкулеза, в том числе фагоцитированные макрофагами. Эффективен в кислой среде. Активный метаболит пиразинамида - пиразиновая кислота - нарушает функцию НАД у микобактерий. Резистентность микобактерий к пиразинамиду развивается быстро.

Пиразинамид почти полностью всасывается из кишечника и быстро проникает в органы и биологические жидкости, поступает в ликвор. Его включают как основное средство в комплексную терапию туберкулеза. Может оказывать гепатотоксическое действие. Вызывает гиперурикемию с развитием подагрического артрита. Другие побочные эффекты: диспепсические нарушения, анемия, тромбоцитопения, интерстициальный нефрит. Противопоказан при тяжелых заболеваниях печени и почек, подагре, психозах, гипотиреозе.

Этионамид и протионамид - близкие по структуре производные тизоно-никотиновой кислоты. Оказывают бактериостатическое действие на быстро и медленно размножающиеся микобактерии. Ингибируют синтез жирных кислот I и тормозят синтез миколовых кислот. Противомикробная активность усиливается в кислой среде. Стимулируют фагоцитоз в очагах туберкулезного воспаления. Резистентность микобактерий формируется быстро.

Этионамид и протионамид почти полностью всасываются из кишечника, проникают в ликвор. Их применяют как резервные средства в комплексной фармакотерапии туберкулеза. Могут вызывать головокружение, сонливость, галлюцинации, депрессию, ортостатическую артериальную гипотензию, металлический привкус, слюнотечение, анорексию, тошноту, рвоту, диарею, импотенцию, гинекомастию, аллергические реакции. У 5% пациентов развивается токсический гепатит. Пиразинамид переносится лучше этионамида. Противопоказаны при остром гастрите, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенном колите, тяжелых заболеваниях печени, хроническом алкоголизме, беременности, грудном вскармливании, детям до 14 лет.

Аминосалициловая кислота оказывает бактериостатическое действие на быстро делящиеся расположенные внеклеточно микобактерии туберкулеза, не влияет на размножение атипичных микобактерий. Резистентность микобактерий развивается медленно.

Аминосалициловая кислота как структурный аналог ПАБК нарушает синтез дигидрофолиевой (фолиевой) кислоты у микобактерий. Такой же механизм действия характерен для сульфаниламидов, но сульфаниламиды не подавляют микобактерию туберкулеза, а аминосалициловая кислота неэффективна против микроорганизмов, чувствительных к сульфаниламидам. Это свидетельствует о

том, что ферменты, участвующие в синтезе фолиевой кислоты, тонко различают антиметаболиты ПАБК.

Аминосалициловая кислота быстро всасывается из кишечника, накапливается в легких, почках, печени. Ее концентрация в ликворе низкая вследствие быстрого удаления в кровь активным транспортом. Принимают внутрь и вливают внутривенно капельно как средство второго ряда в комплексной фармакотерапии туберкулеза. Аминосалициловая кислота может вызывать анорексию, слюнотечение, тошноту, рвоту, боль в эпигастральной области, диарею и другие симптомы абдоминального дистресса, токсический гепатит, кровотечение, лейкопению, агранулоцитоз, тромбоцитопению, гемолитическую анемию, кристаллурию, судороги. Противопоказана при эпилепсии, ХСН, артериальной гипертензии, почечной и печеночной недостаточности, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гипотиреозе, генетическом дефекте Г-6-ФД эритроцитов, беременности, детям до 3 лет. На время лечения прерывают грудное вскармливание.

Для лечения туберкулеза применяют антибиотики - аминогликозиды стрептомицин, канамицин (см. главу 76), циклосерин, капреомицин.

Циклосерин - D-изомер аминоизоксазолидона, антибиотик широкого противомикробного спектра, продуцируется актиномицетом *Streptomyces orchidaceus*. В зависимости от концентрации оказывает бактериостатическое или бактерицидное действие на микобактерию туберкулеза. Как структурный аналог дипептида D-аланин-D-аланин ингибирует транспептидазу и нарушает поперечную полимеризацию пептидогликана в клеточной стенке микобактерий (см. главу 76). Резистентность микобактерий развивается редко.

Циклосерин поступает в бронхиальную слизь, легкие, плевральный и перитонеальный экссудаты, лимфатические узлы, проникает через ГЭБ, плацентарный барьер и в грудное молоко. При повторном приеме кумулирует.

Циклосерин принимают внутрь при лекарственно-устойчивом туберкулезе, если микобактерии резистентны к основным препаратам. При назначении в больших дозах может вызывать головную боль, сонливость, раздражительность, тремор, судороги, кататонию, параноидные или депрессивные реакции с суицидальными попытками, нарушает зрение и речь, усиливает рефлекс. Антибиотик принимают в суточной дозе не более 1 г, контролируют его концентрацию в плазме. Рациональная комбинация с пиридоксином.

Капреомицин представляет собой продукт жизнедеятельности *Streptomyces capreolus*, циклический пептид. Оказывает бактериостатическое действие на

внеклеточные микобактерии туберкулеза и атипичные микобактерии и бактерицидное влияние на внутриклеточные бациллы. Нарушает у микобактерий синтез белка на рибосомах. Противомикробное действие ослабляется в кислой среде. Резистентность микобактерий развивается медленно.

Капреомицин вводят внутримышечно. Он не проходит через ГЭБ, проникает через плаценту. Применяют при лекарственно-устойчивом туберкулезе. Может ослаблять слух, вызывать головокружение, вестибулярные расстройства, лейкоцитоз или лейкопению, протеинурию, цилиндрурию, почечную недостаточность, кожную сыпь, нарушает электролитный состав плазмы и нервно-мышечную проводимость. В месте внутримышечной инъекции может развиваться асептический абсцесс. Не назначают при беременности, грудном вскармливании, людям моложе 18 лет.

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА

Противогрибковые средства подавляют патогенные и условно-патогенные грибы, их применяют для лечения инвазивных микозов и дерматомикозов (от греч. *mykes*, *myketos* - гриб). Противогрибковые средства классифицируют на следующие группы.

1. По химической структуре.

- Полиеновые антибиотики - амфотерицин В, нистатин, натамицин.
- Антибиотики другого химического строения - гризеофульвин.

- Производные имидазола - кетоконазол, изоконазол, клотримазол, ми-коназол , эконазол .
- Производные триазола - итраконазол, флуконазол, вориконазол, поза-коназол .
- Аллиламины - тербинафин, нафтифин.
- Эхинокандины - каспофунгин.
- Препараты разных групп - циклопирокс.

2. По спектру противогрибкового действия.

- Средства широкого противогрибкового спектра - амфотерицин В, производные имидазола и триазола, тербинафин, каспофунгин.
- Средства, подавляющие грибы рода *Candida*, - нистатин, натамицин.
- Средства, подавляющие возбудителей дерматомикозов, - гризеофульвин, нафтифин.

3. По характеру противогрибкового действия.

- Фунгицидные - аллиламины, каспофунгин.
- Фунгицидные или фунгистатические в зависимости от концентрации - амфотерицин В, производные имидазола и триазола.
- Фунгистатические - гризеофульвин.

антибиотики

Полиеновый¹ антибиотик **амфотерицин В** выделен из культуральной среды анаэробного актиномицета *Streptomyces nodosus*, обнаруженного в долине реки Ориноко. Представляет собой гептаеновый макролид с семью конъюгированными двойными связями, к макроциклическому кольцу гликозидной связью присоединен микозамин. Ригидная молекула амфотерицина В имеет форму стержня.

Амфотерицин В оказывает в зависимости от концентрации фунгистатическое (от лат. *fungus* - гриб, греч. *staticos* - останавливающий) или фун-

¹ Полиен - вещество с большим количеством ненасыщенных двойных связей.

гицидное (от лат. *fungus, caedo* - убивать) действие. Подавляет грибы рода *Candida*, криптококки, бластомицеты, гистоплазмы, аспергиллы и других возбудителей инвазивных микозов. Не обладает антибактериальной активностью.

Амфотерицин В оказывает детергентное действие. Он устанавливает гидрофобную связь с эргостерином цитоплазматической мембраны грибов. В мембране формируются полярные поры для выхода воды, ионов, метаболитов, белков. В мембране бактерий и клеток человека находится холестерин, плохо связывающий амфотерицин В. Резистентность грибов развивается медленно. Ее механизм - уменьшение проницаемости мембраны для амфотерицина В.

После внутривенной инфузии 90% молекул амфотерицина В связывается с белками плазмы. Он накапливается в печени и селезенке, в меньшем количестве поступает в легкие и почки. Концентрация в плевральном, перитонеальном экссудатах и синовиальной жидкости достигает 2/3 концентрации в плазме. Плохо проникает через ГЭБ, плаценту, в среды глаза. В печени преобразуется в неактивные метаболиты, выводимые с мочой. Начальный период полужизни - 24 ч, конечный удлинен до 15 дней из-за прочной связи с белками тканей.

Амфотерицин В в комплексе с дезоксихолатом или в составе липосом вливают внутривенно капельно при инвазивных микозах - менингите, поражении глаз, эндокардите, пневмонии, перитоните, инфекциях мочевыводящих путей, сепсисе, вызванных чувствительными к антибиотику грибами. При кандидозе кожи и слизистых оболочек амфотерицин В наносят на кожу в форме мази.

Амфотерицин В оказывает нейротоксическое, нефротоксическое действие, нарушает кроветворение. При его внутривенной инъекции может развиваться острая реакция - лихорадка с ознобом, одышка,

бронхоспазм, артериальная гипотензия. Температура тела повышается до 38-39 °С вследствие выделения интерлейкина-1 и ФНОα из моноцитов и макрофагов.

Амфотерицин В может вызывать головную боль, головокружение, парезы, нарушение чувствительности, судороги, олигурию или полиурию, обратимую азотемию, метаболический ацидоз, гипокалиемию и гипомagneмию, повышает в крови содержание креатинина. Нарушает синтез эритропоэтина в почках и создает опасность гипохромной анемии. При длительном введении амфотерицин В вызывает флебит в месте инъекций, диспепсические нарушения, патологию печени. Амфотерицин В в форме липосом переносится лучше, так как эти носители доставляют антибиотик в органы, пораженные грибами.

Амфотерицин В противопоказан при тяжелых нарушениях функций печени и почек, заболеваниях кроветворной системы, сахарном диабете, детям до 1 мес. При беременности его назначают только по жизненным показаниям. На период лечения прекращают грудное вскармливание.

Нистатин - тетраеновый макролидный антибиотик, продуцируется ак-тиномицетом *Streptomyces noursei*. По химической структуре и механизму противогрибкового действия близок амфотерицину В, но отличается от него

высокой токсичностью и используется только местно. Подавляет грибы рода *Candida* при непосредственном контакте с ними. Нистатин не всасывается с поверхности кожи, из желудочно-кишечного тракта, влагалища. Его применяют для лечения кандидоза кожи (мазь), желудочно-кишечного тракта (таблетки), прямой кишки (ректальные суппозитории) и половых органов (вагинальные суппозитории, капсулы, крем). Назначение для профилактики грибковой инфекции малоэффективно.

Нистатин обладает очень горьким вкусом, поэтому при приеме внутрь может вызывать тошноту и рвоту. Его не принимают внутрь при заболеваниях печени, панкреатите, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, беременности.

Натамицин - антибиотик тетраеновой структуры, подавляет дрожжи, грибы рода *Candida*, слабее - возбудителей кожных микозов (*Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*). Оказывает детергентное действие на цито-плазматическую мембрану грибов. Не всасывается с поверхности кожи и слизистых оболочек. Назначают внутрь при кандидозе кишечника, применяют в форме вагинальных суппозиториях при кандидозе влагалища, наносят на кожу при кандидозе кожи, ногтей, опрелости у детей. При приеме внутрь может вызывать тошноту и рвоту, при нанесении на кожу - легкое раздражение.

Гризеофульвин - продукт плесневого гриба *Penicillium griseofulvum*, состоит из бензольного, фуранового и циклогексенового колец. Оказывает фунгистатическое действие на *Trichophyton*, *Epidermophyton* и *Microsporum*. В цитоплазме грибов связывается с β-тубулином полимеризованных микротрубочек и повреждает нити веретена. Нарушает митотическое деление грибов, их клетки становятся многоядерными.

Гризеофульвин отличается высокой липофильностью и хорошо всасывается из кишечника. Биодоступность возрастает в присутствии жирной пищи. Связывается с кератином кожи и ногтей. В роговом слое кожи терапевтическая концентрация гризеофульвина сохраняется 4-8 ч. В печени образуется неактивный 6-метилгризеофульвин, половина дозы в виде метаболита выводится с мочой. Период полуэлиминации - 20 ч.

Гризеофульвин принимают внутрь при грибковых поражениях кожи, ногтей и волос (фавус, трихофития и микроспория волосистой части головы и гладкой кожи, эпидермофития гладкой кожи, онихомикозы). Придает устойчивость к грибковой инфекции. Отмирающие клетки заменяются здоровыми, вырастают непораженные волосы и ногти.

Побочное действие: головная боль, головокружение, утомляемость, периферический неврит, неясное видение, стоматит, лейкопения, диспепсические нарушения, гепатотоксичность, альбинурия, фотодерматоз. Усиливает алкогольное опьянение. Является индуктором ферментов метаболизма ксенобиотиков. Противопоказан при тяжелых заболеваниях печени, злокачественных новообразованиях, болезнях крови, во время беременности. На период лечения прекращают грудное

вскармливание, не занимаются деятельностью, требующей повышенного внимания и точной координации движений.

производные имидазола и триазола резорбтивного действия

Противогрибковый спектр производных имидазола и триазола включает грибы рода *Candida*, возбудителей дерматомикозов *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*, криптококки, бластомицеты, гистоплазмы, возбудителей кокци-диомикоза и паракокцидиомикоза. Средства этой группы оказывают фунги-статическое или фунгицидное действие в зависимости от концентрации препаратов и вида грибов.

Производные имидазола и триазола ингибируют микросомальный, зависимый от цитохрома Р450 фермент - 14-а-деметилазу, связываются с трехвалентным железом в ее активном центре. Это нарушает синтез эргостерина в мембране грибов на этапе превращения ланостерина в 4,14-диметилэргостатриенол. Накапливаются промежуточные продукты синтеза - 14-а-метилстеролы, оказывающие детергентное действие. Они вызывают разрывы в слое плотно упакованных ацильных цепей фосфолипидов, нарушают функции мембранос-вязанных ферментов - АТФазы, ферментов электронтранспортной системы митохондрий и ЭПР.

Резистентность грибов является перекрестной ко многим производным имидазола и триазола, ее механизмы - нарушение транспорта противогрибковых средств в клетки грибов, их ускоренный выброс из клеток и мутации генов, кодирующих синтез 14-а-деметилазы. Особенности фармакокинетики представлены в табл. 79.1.

Таблица 79.1. Фармакокинетика синтетических противогрибковых средств резорбтивного действия

Противогрибковые средства	Биодоступность при приеме внутрь, %	Связь с белками плазмы, %	Период полужизни	Пути элиминации
<i>Производные имидазола</i>				
Кетоконазол	98-100	99	7-8 ч	В печени окисляется цитохромом Р450, образуются неактивные метаболиты, выводятся с мочой
<i>Производные триазола</i>				
Итраконазол	55	99,8	30 ч	В печени окисляется изоферментом 3А4, образуются гидроксиитраконазол, выводится с мочой (35%)
Флуконазол	32	11-12	25-30 ч	Выводится с мочой в неизменном виде (80%)
Вориконазол	96	58	6 ч	В печени окисляется изоферментами 2С9, 2С19, образуются метаболиты, выводятся с мочой (96%)
Противогрибковые средства	Биодоступность при приеме внутрь, %	Связь с белками плазмы, %	Период полужизни	Пути элиминации
Позаконазол	90-95	98	35 ч	В печени конъюгирует с глюкуроновой кислотой, образуются метаболиты (66% в неизменном виде), 14% - с мочой
<i>Производные аллиламина</i>				

Тербинафин	50	99	16-17 сут	В печени окисляется изоферментами 1. неактивных метаболитов, выводится с

Производные имидазола

Кетоконазол хорошо всасывается при приеме внутрь. Для всасывания необходима кислая реакция пищеварительных соков, поэтому биодоступность уменьшается при совместном приеме с антацидными средствами и блокаторами H_2 -рецепторов. В плазме 84% молекул связаны с альбуминами, 15% - транспортируются эритроцитами. Кетоконазол накапливается в клетках, содержащих кератин, создает высокую концентрацию в секрете влагалища. Концентрация кетоконазола в ЦНС при грибковом менингите составляет только 1% уровня в плазме. Не поступает в кровь при нанесении на кожу и слизистые оболочки.

Кетоконазол применяют местно в форме линимента, мази или крема при кандидозе кожи и слизистых оболочек, дерматомикозах и онихомикозе, в форме вагинальных суппозиториях при грибковой инфекции влагалища, включают в состав шампуня при грибковом поражении волосистой части головы. Применение кетоконазола с целью резорбтивного действия ограничено из-за серьезных побочных эффектов. Его принимают внутрь при нетяжелых формах бластомикоза и гистоплазмоза.

При приеме кетоконазола внутрь у 20% больных возникают анорексия, тошнота, рвота, у 5-10% в крови увеличивается активность аминотрансфераз, хотя токсический гепатит развивается редко. Гепатит протекает тяжело, с симптомами, напоминающими гепатит А, осложняется холестазом.

Кетоконазол нарушает синтез гидрокортизона, тестостерона и эстрадиола. Менструации становятся нерегулярными, у мужчин возникают гинекомастия, олигоспермия, ослабляется потенция. Напротив, синтез альдостерона повышается, что создает опасность отеков. При нанесении на кожу возможны жжение, крапивница, сыпь. В экспериментах на крысах установлен тератогенный эффект (синдактилия).

Кетоконазол отменяют перед хирургическими операциями, не назначают в больших дозах на фоне травм и ожогов. Недопустим прием алкоголя из-за опасности дисульфирамоподобной реакции.

Производные триазола

Итраконазол отличается от кетоконазола лучшей переносимостью. Обладает высокой биодоступностью при приеме внутрь, но его всасывание уменьшается при хроническом гастрите с низкой кислотностью желудочного сока. В легких, почках, печени, селезенке, костях и скелетных мышцах создает концентрацию в 2-3 раза более высокую, чем в плазме. Концентрация в тканях, содержащих кератин, в 4 раза превышает концентрацию в плазме. Не проникает через ГЭБ. В организме накапливается постепенно, стабильная концентрация создается только через 15 дней регулярного приема.

Итраконазол принимают внутрь при кандидозе полости рта и пищевода, дерматомикозах, онихомикозе, грибковом поражении глаз, бластомикозе, гистоплазмозе, кокцидиозидозе и аспергиллезе. При вульвовагинальном кандидозе назначают в форме вагинальных таблеток.

Побочное действие: диспепсические нарушения, гипокалиемия, повышение в крови содержания триглицеридов и активности аминотрансфераз. В больших дозах может вызывать недостаточность надпочечников, отек век, артериальную гипертензию и рабдомиолиз.

Фторированный бистриазол **флуконазол** характеризуется способностью проникать через ГЭБ и меньшей токсичностью. Его биодоступность не зависит от кислотности желудочного сока и присутствия пищи. При внутривенном введении и приеме внутрь создает в плазме одинаковую концентрацию. Хорошо проникает во все ткани, накапливается в коже. Содержание в головном мозге достигает 50-90% уровня в плазме.

Флуконазол применяют при кандидозе полости рта, глотки, пищевода, мочевого пузыря и влагалища, бластомикозе, гистоплазмозе, менингите у больных криптококкозом и кокцидиозидозом, для профилактики грибковых осложнений у пациентов с ВИЧ-инфекцией, лейкопенией и ослабленным иммунитетом. Принимают внутрь и вливают внутривенно. Допустимо применение у детей, даже у новорожденных.

Флуконазол может вызывать головную боль, тошноту, рвоту, диарею, боль в животе, кожную сыпь, повышает в крови активность аминотрансфераз. Не нарушает синтеза стероидов. Ингибирует изоферменты 2C9, 2C19 и 3A4 цитохрома P450.

Вориконазол подавляет резистентные к флуконазолу штаммы грибов рода *Candida*, аспергиллы и других возбудителей инвазивных микозов. Биодоступность при приеме внутрь не зависит от кислотности желудочного сока. Проникает через ГЭБ. В печени окисляется цитохромом P450, преимущественно изоферментом 2C19.

Вориконазол принимают внутрь и вводят внутривенно при инвазивных микозах и для профилактики грибковых осложнений иммунодефицитных состояний. Наиболее эффективен при аспергиллезе. Побочное действие: гриппоподобный синдром, астения, нарушения зрения, снижение АД, периферические отеки, боль в груди и животе, тошнота, рвота, диарея, гипокалиемия, гипогликемия, повышение активности аминотрансфераз и содержания билирубина в крови, тромбоцитопения, анемия, флебит в месте инъекции.

Позаконазол близок по противогрибковому действию вориконазолу. Принимают внутрь при кандидозе полости рта, глотки и пищевода и инвазивных микозах. Среди побочных эффектов - головная боль, головокружение, парестезия, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, кровотечение, гипокалиемия, диспепсические расстройства. Реже вориконазола нарушает зрение.

Производные имидазола и триазола противопоказаны при ХСН, аритмии, тяжелых заболеваниях печени и почек, беременности, грудном вскармливании, детям до 2-3 лет.

производные аллиламина для резорбтивного действия

Тербинафин оказывает фунгицидное действие на грибы рода *Candida* и возбудителей дерматомикозов (*Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*). Ингибирует сквален-2,3-эпоксидазу и нарушает циклизацию сквалена в 2,3-оксид-осквален - предшественник ланостерина. Сквален обладает детергентными свойствами.

Тербинафин полностью всасывается из кишечника, но подвергается пре-системной элиминации. Создает высокую концентрацию в волосяных фолликулах, сальных железах, подкожной жировой клетчатке.

Тербинафин применяют для лечения кандидоза кожи, полости рта, глотки, влагалища, дерматомикозов и онихомикоза. Принимают внутрь и наносят на кожу в форме геля, спрея или крема.

При приеме тербинафина внутрь возможны нарушение вкуса, анорексия, ощущение тяжести и боль в эпигастриальной области, тошнота, диарея, хо-лестаз. Тербинафин противопоказан при заболеваниях крови, эндокринной системы и сосудов конечностей, печеночной, почечной недостаточности, злокачественных опухолях, беременности, детям до 2 лет. На время терапии необходимо прекратить грудное вскармливание.

эхинокандины

Каспофунгин - полусинтетическое водорастворимое липопептидное соединение. Оказывает фунгицидное действие на грибы рода *Candida* и аспергиллы. Ингибирует в клеточной стенке грибов 1,3- β -D-глюкансинтазу и нарушает синтез 1,3- β -D-глюкана. В клетках человека клеточная стенка отсутствует. Резистентность к каспофунгину обусловлена мутацией гена 1,3- β -D-глюкансинтазы.

Каспофунгин вводят внутривенно при кандидозе полости рта, глотки и пищевода, инвазивных кандидозе и аспергиллезе. Связь с белками плазмы - 97%, в печени медленно гидролизуются и ацетируются, конечные продукты биотрансформации - аминокислоты и их производные. Выводится с мочой и желчью. Период полувыведения - 9-11 ч. Редко вызывает побочные реакции: головную боль, парестезию, абдоминальную боль, диспепсические расстройства, флебит.

синтетические противогрибковые средства для местного применения

Противогрибковые средства в форме раствора, геля, спрея, крема и мази применяют при грибковых поражениях кожи - кандидозе, трихофитии (стригущий лишай), эпидермофитии, микроспории, отрубевидном лишае, а также при грибковых кератитах и отитах. Менее эффективна местная терапия

онихо-микоза и грибковой инфекции волосистой части головы. При урогенитальном кандидозе противогрибковые средства применяют в форме вагинальных суппозиториях и крема.

Препараты накапливаются в роговом слое эпидермиса, фолликулах волос, сальных железах, но плохо проникают в зоны гиперкератоза, поэтому необходимо удаление инфицированного кератина. Могут вызывать сыпь, крапивницу, жжение, гиперемию, отек кожи, при введении во влагалище - спастическую боль внизу живота, учащенное мочеиспускание.

Таблица 79.2. Противогрибковые средства для местного применения

Противогрибковые средства	Всасывание в кровь	Применение
<i>Производные имидазола</i>		
Бифоназол	0,6-0,8% с поверхности здоровой кожи, 2-4% - с поверхности воспаленной кожи и слизистых оболочек	Кандидоз кожи и слизистых оболочек, дермато-микозы
Бутоконазол	1,7% со слизистой оболочки влагалища	Кандидозный вульвовагинит
Изоконазол	0,5% с поверхности кожи, 5% со слизистой оболочки влагалища	Дерматомикозы
		Кандидозный вульвовагинит
Клотримазол	0,3-0,5% с поверхности кожи, 5-10% со слизистой оболочки влагалища	Кандидоз кожи и слизистых оболочек, дермато-микозы
		Кандидозный вульвовагинит
Миконазол	0,5-1% с поверхности кожи, 1,3% со слизистой оболочки влагалища	Дерматомикозы
		Кандидозный вульвовагинит
Эконазол	0,5-1% с поверхности кожи, 1,5% со слизистой оболочки влагалища	Дерматомикозы
		Кандидозный вульвовагинит
Противогрибковые средства	Всасывание в кровь	Применение
<i>Производные аллиламина</i>		
Нафтифин	4,2-6% с поверхности кожи	Кандидоз кожи и слизистых оболочек, дерматомикозы
<i>Средства другого строения</i>		
Циклопирокс	1,3% с поверхности кожи, 2% со слизистой оболочки влагалища	Дерматомикозы

		Онихомикозы
		Грибковый вульвовагинит

Местное применение большинства противогрибковых средств противопоказано при беременности и грудном вскармливании. Сведения о противогрибковых средствах для местного применения представлены в табл. 79.2.

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

В настоящее время известно около 1500 вирусов, из них 500 вызывают заболевания человека - от местных поражений до генерализованных инфекций.

Вирусы содержат ДНК или РНК, помещенные в белковый капсид или оболочку из липопротеинов (антигены). В составе вирусов могут находиться ферменты, необходимые для их репродукции. Вирусы используют также ферменты клеток бактерий, растений и животных.

Примеры ДНК-содержащих вирусов - вирусы простого герпеса, ветряной оспы, Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, аденовирус, вирусы папилломы, натуральной оспы, гепаднавирус (гепатит В).

Наиболее известные РНК-содержащие вирусы - вирусы краснухи, бешенства, ретровирусы (ВИЧ), пикорнавирусы (полиомиелит, менингит), аре-навирусы (менингит, лихорадка Ласса), арбовирусы (желтая лихорадка), ор-томиксовирусы (грипп), парамиксовирусы (корь, эпидемический паротит), гепацивирус (гепатит С).

противогерпетические средства

Противогерпетические средства нарушают репродукцию ДНК-содержащих вирусов простого герпеса, ветряной оспы, Эпштейна-Барр и цитомегаловируса.

Вирус простого герпеса 1-го антигенного типа вызывает инфекцию лица, полости рта, пищевода, энцефалит. Вирус простого герпеса 2-го типа чаще поражает кисти рук, половые органы, прямую кишку, мозговые оболочки. Причинами заболевания становятся первичное заражение или активация латентной инфекции на фоне иммунодепрессивного состояния.

Вирус ветряной оспы вызывает два различных по клинической картине заболевания - ветряную оспу и опоясывающий герпес (лишай). Опоясывающий герпес развивается, если реактивируется латентный вирус, сохранившийся в организме после перенесенной в детстве ветряной оспы. Заболевание протекает с тяжелым болевым синдромом, у половины больных возникает постгерпетическая ганглионевропатия. Вирус Эпштейна-Барр вызывает инфекционный мононуклеоз. При цитомегаловирусной инфекции в миокарде, легких, почках, слюнных железах, печени, поджелудочной железе появляются гигантские клетки с внутриядерными включениями.

Большинство противогерпетических средств представляет собой нециклические гуаниловые нуклеотиды. Механизм их действия можно представить в виде последовательных реакций.

► Противогерпетические средства фосфорилируются в монофосфаты ти-мидинкиназой вирусов герпеса, ветряной оспы и Эпштейна-Барр и

фосфотрансферазой цитомегаловируса (аффинитет вирусной тимидин-киназы к ацикловиру в 200 раз, к пенцикловиру в 100 раз выше, чем аффинитет фермента клеток человека).

► Монофосфаты фосфорилируются последовательно в дифосфаты и три-фосфаты при участии киназ клеток человека.

► Трифосфаты конкурируют с эндогенным дезоксигуанозинтрифосфатом за включение в вирусную ДНК.

► Дефектная ДНК необратимо ингибирует ДНК-полимеразу вирусов. Противогерпетические средства без 3'-гидроксила в боковой цепи (ацикло-

вир, ганцикловир) не участвуют в удлинении молекулы ДНК.

Резистентность вирусов формируется вследствие мутаций генов, кодирующих синтез тимидинкиназы, фосфотрансферазы и ДНК-полимеразы. Фармакокинетика противогерпетических средств представлена в табл. 80.1.

Ацикловир нарушает репродукцию вируса простого герпеса 1-го типа, в 2 раза слабее действует на вирус простого герпеса 2-го типа, в 10 раз слабее на вирусы ветряной оспы и Эпштейна-Барр. Слабо подавляет репродукцию цитомегаловируса.

Ацикловир создает терапевтические концентрации в герпетических везикулах, ликворе, средах глаза, амниотической жидкости, плаценте, грудном молоке. Сохраняется в инфицированных клетках в течение 1 ч. Предупреждает появление новых элементов сыпи, ускоряет образование корочек, уменьшает риск кожной диссеминации, неврологических и висцеральных осложнений. Плохо всасывается с поверхности кожи, но легко преодолевает эпителий роговицы.

Валацикловир - пролекарство, 2-валиновый эфир ацикловира. В слизистой оболочке кишечника и печени при первом пассаже гидролизуется с образованием ацикловира и L-валина. При приеме валацикловира внутрь биодоступность ацикловира составляет 54%.

Ацикловир принимают внутрь, вводят внутривенно, применяют местно (крем и мазь на кожу, глазная мазь) при инфекциях, вызванных вирусами

Таблица 80.1. Фармакокинетика противогерпетических средств

Противогерпетические средства	Биодоступность при приеме внутрь, %	Связь с белками плазмы, %	Соотношение ликвор/ плазма	Период полу-элиминации, ч	Пути элиминации
Ацикловир	10-20	9-33	0,5	2,5-3	В печени 15% карбоксиметоксифенил-глюкоконъюгатами в неизмененном виде
Пенцикловир (в составе фамцикловира)	65-77	20	0,3	2	Выводится с мочой
Ганцикловир	8-9	1-2	0,2-0,7	3,5-5	Выводится с мочой

простого герпеса и ветряной оспы. Эффективен при офтальмогерпесе, гени-тальном герпесе, энцефалите и опоясывающем герпесе, в том числе у пациентов с иммунодефицитными состояниями. Назначают с профилактической целью при ВИЧ-инфекции и больным, получающим иммунодепрессивную терапию. Валацикловир принимают внутрь при офтальмогерпесе, рецидивирующем герпесе половых органов и опоясывающем герпесе.

Ацикловир хорошо переносится большинством больных, его разрешено назначать детям. При местном применении может вызывать раздражение кожи и глаз, при приеме внутрь - головную боль, тошноту, рвоту, диарею, кожную сыпь. При внутривенном введении у 5-10% пациентов уменьшает АД, вызывает делирий, парестезию, тремор, миоклонус, судороги, кристаллурию, интерстициальный нефрит и почечную недостаточность. Валацикловир может вызывать диспепсические расстройства, при иммунодефицитных состояниях - тромботическую микроангиопатию.

Пенцикловир является нециклическим аналогом гуанилового нуклеозида. Тормозит репродукцию вирусов простого герпеса и ветряной оспы в концентрациях, вдвое больших, чем концентрации ацикловира. В отличие от ацикловира имеет 3'-гидроксил, поэтому не нарушает удлинения молекулы ДНК. Длительно, в течение 7-20 ч, задерживается в инфицированных клетках. Резистентность вирусов возникает редко.

Пенцикловир наносят на кожу в форме крема при рецидивирующем герпесе на губах. Не всасывается в кровь. Может вызвать жжение и онемение кожи в месте применения.

Фамцикловир - пролекарство, диацетильный эфир пенцикловира, деаце-тилируется в кишечнике с образованием пенцикловира. Принимают внутрь при офтальмогерпесе, рецидивирующем генитальном герпесе, опоясывающем герпесе и постгерпетической невралгии. Оказывает анальгетическое действие, так как пенцикловир хорошо проникает в шванновские клетки, окружающие нервные волокна. Фамцикловир может вызывать головную боль, тошноту и диарею.

Ганцикловир отличается от ацикловира наличием гидроксиметильной группы в боковой цепи. Подавляет репродукцию цитомегаловируса, задерживается в инфицированных клетках в течение 24 ч.

Ганцикловир вливают внутривенно для терапии ретинита, пневмонии, эзофагита цитомегаловирусной этиологии и профилактики цитомегаловирусной инфекции при иммунодепрессивной терапии. После окончания курса внутривенных инъекций препарат принимают внутрь. При ретините ганцикловир можно вводить в стекловидное тело.

У 15-40% больных ганцикловир через 2 нед лечения вызывает нейтропению. Возможны тяжелые случаи с летальным исходом. Реже он вызывает анемию, тромбоцитопению и нейротоксические побочные эффекты: от головной боли до нарушений поведения, судорог и комы. При внутривенном вливании может развиваться флебит.

Противогерпетические средства назначают при беременности, если польза от лечения матери выше риска побочных эффектов для плода. На время лечения прекращают грудное вскармливание. Валацикловир противопоказан

детям младше 12 лет, при опоясывающем герпесе - людям моложе 18 лет. Ганцикловир не применяют при анемии, нейтропении и тромбоцитопении, противопоказан детям до 12 лет. При заболеваниях почек дозы противогерпетических средств уменьшают.

лекарственные средства для лечения и профилактики гриппа

Репродукцию вируса гриппа селективно подавляют римантадин и ингибиторы нейраминидазы. Для профилактики гриппа используют вакцину.

Ортомиксовирус гриппа имеет сферическую форму, окружен липопротеиновой оболочкой. На ее внешней поверхности находятся белок M_2 и так называемые шипы, содержащие гликопротеины - гемагглютинин и нейраминидазу. На внутренней поверхности оболочки расположен матриксный белок M_1 . В центре вирусной частицы помещаются рибонуклеопротеины, связанные с белком M_1 .

Этапы репродукции вируса гриппа следующие.

- ▶ Гемагглютинин вируса взаимодействует с рецептором на цитоплазматической мембране клеток (в состав рецептора входят сиаловые кислоты).
- ▶ Вирусные частицы эндоцитозом проникают в клетки и включаются в эндосому.
- ▶ Белок M_2 формирует ионный канал для входа ионов водорода из эндосомы в вирус.
- ▶ В кислой среде фрагменты вирусной РНК отделяются от матриксного белка M_1 и затем проникают в ядро клеток.
- ▶ В ядре при участии РНК-полимеразы синтезируется РНК вируса.
- ▶ На рибосомах по матрице вирусной РНК синтезируются белки вируса.
- ▶ Нейраминидаза удаляет сиаловые кислоты с клеточной мембраны и облегчает выход вируса.

Римантадин - α -метильное производное амантадина, имеет трициклическое строение. Подавляет репродукцию вируса гриппа А. Связывается с белком M_2 и нарушает формирование канала для входа ионов водорода в эндосому. При менее кислом значении pH рибонуклеопротеин не отделяется от белка M_1 , вирусная РНК не поступает в ядро, не синтезируется РНК для новых вирусных частиц. Резистентность к римантадину обусловлена мутацией гена, кодирующего синтез белка M_2 .

Римантадин хорошо всасывается при приеме внутрь. Создает высокую концентрацию в тканях и секретах, контактирующих с вирусом гриппа. Проникает через ГЭБ и плаценту. Связь с белками плазмы - 40%. Окисляется в печени. С мочой выводится 15% дозы в неизмененном виде, 75-85% - в виде окисленных метаболитов. Период полуэлиминации - 24-36 ч.

Римантадин принимают внутрь для профилактики и лечения гриппа А у взрослых и детей старше 7 лет. Побочные эффекты возникают редко. Возможны головная боль, головокружение, сонливость или инсомния, раздражительность, парестезия, расстройства зрения, анорексия, тошнота, сухость во рту, абдоминальная боль. Противопоказан при тяжелых заболеваниях печени и почек, тиреотоксикозе, беременности, детям младше 7 лет, с осторожностью применяют при эпилепсии, артериальной гипертензии, атеросклерозе сосудов головного мозга. На время приема римантадина прерывают грудное вскармливание.

Ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир) связываются с гидрофобным «карманом» активного центра нейраминидазы вирусов гриппа А и В и нарушают удаление сиаловых кислот с мембраны инфицированных клеток. Препятствуют выходу вирусных частиц из клеток. Уменьшают продукцию цитокинов, повышают вязкость бронхиальной слизи и тормозят проникновение вирусов в эпителий бронхов. Механизм резистентности - мутация нейраминидазы вируса.

В слизистой оболочке кишечника и при первом пассаже через печень 75% дозы **осельтамивира** превращается в активный метаболит - осельтамивира карбоксилат. Он проникает в очаги гриппозной инфекции - слизистую оболочку носа, среднее ухо, трахею, бронхи, легкие. Связь с белками плазмы осельтамивира - 42%, активного метаболита - 4%. Осельтамивира карбоксилат выводится в неизмененном виде с мочой, период его полуэлиминации - 6-10 ч.

Осельтамивир принимают внутрь при начальных симптомах гриппа А и В и для его профилактики у взрослых и детей старше 3 лет. Быстро уменьшает количество вирусов в отделяемом носоглотки, температуру тела и выраженность других симптомов гриппа, сокращает длительность заболевания, препятствует развитию осложнений (отита, синусита, бронхита, пневмонии), на два дня ускоряет возвращение к активной жизни. В первые 1-2 дня после начала лечения может вызывать тошноту, рвоту и диарею из-за раздражения кишечника, головную боль, головокружение, слабость, инсомнию, заложенность носа, кашель. Противопоказан при тяжелой почечной и печеночной недостаточности, детям до 1 года.

Занамивир в форме порошка вводят ингаляционно взрослым и детям старше 5 лет для профилактики и лечения гриппа А и В. Из бронхов всасывается 10-20% дозы. В единичных случаях занамивир вызывает бронхоспазм, одышку, отек лица и слизистой оболочки рта и глотки.

препараты интерферона и индукторы интерферона **Препараты интерферона**

Интерфероны представляют собой низкомолекулярные гликопротеины, цитокины с противовирусной, иммуномодулирующей и антипролиферативной активностью. Обладают не только широким противовирусным спектром, но и строгой видовой специфичностью в отношении клеток человека. В эволюции интерферон появился у первых позвоночных как фактор естественного иммунитета. Интенсивная продукция интерферонов - залог надежной защиты от вирусной инфекции.

В неинфицированных клетках ген интерферона находится в состоянии репрессии, интерфероны образуются в минимальных количествах. Продукцию

интерферонов стимулируют вирусы, двухспиральная РНК, цитокины (интерлейкины-1, -2, ФНОα) и синтетические низкомолекулярные индукторы. В начале вирусной инфекции интерферон α синтезируется в лимфоцитах, нейтрофилах, дендритных клетках, эпителии, интерферон β - в макрофагах и фибробластах. Интерферон γ образуется в Т-лимфоцитах-хелперах и естественных киллерах.

Рецептор интерферона является рецептором-протеинкиназой, находится на мембране клеток и по структуре похож на иммуноглобулин. Интерфероны α и β взаимодействуют с одним и тем же рецептором, интерферон γ имеет свой рецептор.

Рецептор интерферонов α и β состоит из субъединиц α и β, субъединица β представлена длинной, короткой и растворимой формами. Интерфероны взаимодействуют с субъединицей α и длинной

формой субъединицы β . После связывания интерферонов с рецептором активируются сопряженные с ним Янус-киназы. Они фосфорилируют остатки тирозина в составе рецептора и STAT-киназы.

Фосфорилированные STAT-киназы отделяются от рецептора, димеризуются и транспортируются в ядро, где активируют регуляторные элементы генов, чувствительные к интерферону. Синтезируются ферменты с противовирусной активностью.

► 2',5'-Олигоденилатсинтаза катализирует образование 2',5'-олигоденилатов - активаторов рибонуклеазы L, деполимеризующей вирусные од-ноцепочечные РНК и матричную РНК клеток (олигоденилаты быстро разрушаются, поэтому синтез белка в клетках восстанавливается, а вирусы повреждаются необратимо).

► цАМФ-зависимая протеинкиназа фосфорилирует и инактивирует фактор, вызывающий трансляцию вирусных белков на рибосомах.

► 2',5'-Рибонуклеаза инактивирует ферменты, участвующие в образовании рибосом.

► Фосфодиэстераза отщепляет фрагмент от транспортной РНК, что препятствует включению аминокислот в белки вирусов.

Интерфероны выделяются во внеклеточную среду и защищают от заражения соседние клетки. При вирусной инфекции концентрация интерферонов в плазме возрастает в 2-3 раза. Резистентность вирусов к действию интерферонов обусловлена продукцией нейтрализующих антител, торможением реакций фосфорилирования и деполимеризацией противовирусных ферментов в клетках.

Интерфероны активируют противовирусный иммунитет. Они повышают экспрессию Fc-рецептора макрофагов и усиливают цитотоксическое действие иммуноглобулинов. Увеличивают синтез молекул главного комплекса гисто-совместимости I и II классов. Это облегчает распознавание цитотоксическими Т-лимфоцитами инфицированных вирусами клеток и ускоряет их лизис.

Интерферон γ повышает продукцию цитокинов, свободных радикалов, активность системы комплемента, вызывает апоптоз В-лимфоцитов, тормозит продукцию IgE и ТФР β , ответственного за развитие фиброза легких и печени.

Противоопухолевое действие препаратов интерферона α и γ обусловлено прямым антипролиферативным эффектом, повышением активности цитотоксических Т-лимфоцитов, естественных киллеров и макрофагов.

Первый препарат интерферона был выделен из лейкоцитов донорской крови. Современные интерфероны являются рекомбинантными, их получают методом генной инженерии. Противовирусную активность интерферонов тестируют в культуре клеток и выражают в МЕ. Интерфероны альфа-2а и альфа-2б отличаются по количеству аминокислот в молекуле. Для пролонгирования противовирусного действия разработаны пегилированные интерфероны - молекулы интерферона альфа, соединенные с полиэтиленгликолем.

При подкожном и внутримышечном введении биодоступность препаратов интерферона достигает 80%. Они плохо проникают в бронхиальный секрет, ликвор и внутриглазную жидкость. В почках и печени деполимеризуются в неактивные продукты. Период полуэлиминации для препаратов интерферона α составляет 2-8 ч, интерферона β - 5 ч, интерферона γ - 0,5-1 ч. Пегилированные интерфероны медленно, через 15-40 ч, поступают из подкожной клетчатки в кровь, период их полуэлиминации удлинен до 40 ч

(табл. 80.2).

Интерфероны альфа-2а, -2б и гамма вводят подкожно и внутримышечно для лечения хронического вирусного гепатита В, С, герпесвирусных инфекций, инфекций, вызванных ВИЧ, и онкологических заболеваний (см. табл. 80.2). Интерферон альфа-2б и интерферон гамма применяют также в назальных

Таблица 80.2. Препараты рекомбинантных интерферонов для парентерального введения

Препараты интерферонов	Пути введения	Период полужизни, ч	Показания к применению
Интерферон альфа-2а	Подкожно, внутримышечно	4-8	Хронический гепатит В, С, новообразования лимфатической системы, Капоши у больных СПИДом, почечно-клеточный рак, злокачественные опухоли
Пэгинтерферон альфа-2а	Подкожно	40	Хронический гепатит В, С
Интерферон альфа-2б	Подкожно	2-7	Хронический гепатит В, С, новообразования лимфатической системы, метастатический рак почки, карциноидные опухоли
	Внутривенно	2	Злокачественная миелома
Пэгинтерферон альфа-2б	Подкожно	35-40	Хронический гепатит В, С
Интерферон гамма	Подкожно, внутримышечно	0,5-1	Хронический гепатит В, С, ВИЧ-инфекция, генитальный и опоясывающий герпес в комплексной терапии с противоопухолевыми средствами

Примечание: СПИД - синдром приобретенного иммунного дефицита.

каплях, аэрозоле, спрее, ректальных суппозиториях для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ. Препараты пэгинтерферонов вводят подкожно при гепатите В и С. Интерфероны бета-1а и -1б назначают при рассеянном склерозе (см. главу 74).

Препараты интерферона могут оказывать побочное действие. Через несколько часов после их инъекции в дозах 1-2 млн МЕ развивается острый гриппоподобный синдром. У больных появляются лихорадка, озноб, головная боль, боль в глазах, суставах и мышцах, тошнота, рвота, диарея. При повторных инъекциях к этому побочному эффекту наступает привыкание. При длительной терапии может нарушаться костномозговое кроветворение (анемия, лейкопения, тромбоцитопения), возникают слабость, сонливость, парестезия, судороги, спутанность сознания, тревога, ухудшается зрение. Препараты интерферона могут снижать АД, вызывать аритмию, кардиомиопатию, инфаркт миокарда, аутоиммунный тиреоидит, диспепсию, нарушать половые функции.

Препараты интерферонов увеличивают в лимбической системе активность индоламин-2,3-диоксигеназы, превращающей триптофан в формилкинуринин, при этом сокращается фонд триптофана для образования серотонина, его содержание уменьшается, создается опасность депрессии.

Противопоказания к парентеральному введению препаратов интерферона: тяжелая сердечная и почечная недостаточность, инфаркт миокарда, декомпенсированный цирроз печени, выраженная патология кроветворной системы и щитовидной железы, депрессия, эпилепсия, нейродегенеративные заболевания, хронический алкоголизм, беременность, грудное вскармливание, детский возраст.

Интерфероны, ингибируя цитохром Р450 печени, увеличивают концентрацию в крови теофиллина и других лекарственных средств с метаболизмом в печени.

Индукторы интерферона

Индукторы повышают синтез эндогенных интерферонов α , β и γ в лимфоцитах, нейтрофилах, макрофагах, фибробластах, эндотелии, эпителии, дендритных клетках. Продукция интерферонов быстрее всего начинается в В-лимфоцитах, позднее они синтезируются в Т-лимфоцитах. Меглюмина акридонацетат проникает в головной мозг и стимулирует синтез интерферонов в нейроглии.

Индукторы интерферона активируют Толл-подобные рецепторы - ключевые сенсоры естественного иммунитета. Это сопровождается активацией внутриклеточных транскрипционных факторов и повышением экспрессии генов, кодирующих синтез интерферона. Индукторы стимулируют

гуморальные и клеточные реакции иммунитета - синтез иммуноглобулинов, фагоцитоз, активность Т-лимфоцитов-хелперов и естественных киллеров. В слизистой оболочке дыхательных путей препятствуют деструкции эпителия, увеличивают синтез иммуноглобулинов и лизоцима. Сведения об индукторах интерферона приведены в табл. 80.3.

Таблица 80.3. Индукторы интерферона

Индукторы интерферона	Химическое строение	Тип интерферонов	Клетки, в которых повышается продукция интерферонов	Период полуэлиминации, ч	Показания к применению
Тилорон	Флуоренон	«Поздние» интерфероны α , β , γ	Т-лимфоциты, нейтрофилы, гепатоциты, эпителий кишечника	48	Профилактика и лечение вирусной инфекции, вирусного гепатита, инфекции у взрослых
Умифеновир	Производное 2-фенил-тиометилиндола-3-карбоновой кислоты	Интерфероны α , β , γ	Т-лимфоциты, нейтрофилы, фибробласты	11	Профилактика и лечение герпеса, ротавирусной инфекции у детей (внутрь)
Кагоцел*	Сополимер флаво-ноида хлопчатника госсипола и карбокси-метилцеллюлозы	«Поздние» интерфероны α , γ	Т- и В-лимфоциты, нейтрофилы, макрофаги, фибробласты, эндотелий	12	Профилактика и лечение вирусной инфекции, герпеса у взрослых
Меглюмина акри-донацетат	Акриданон	«Ранние» интерфероны α , β	В-лимфоциты, эпителий	4-5	Профилактика и лечение вирусной инфекции у детей 4 лет (внутрь, внутримышечно, внутривенно) Лечение вирусного цитомегаловирусного энцефаломиеелита и энцефалита (внутримышечно, внутривенно) пародонтита (местно)

Окончание табл. 80.3

Индукторы интерферона	Химическое строение	Тип интерферонов	Клетки, в которых повышается продукция интерферонов	Период полуэлиминации, ч	Показания к применению
Оксодигидроакридинилацетат натрия	Акриданон	«Ранние» интерфероны α , β	В-лимфоциты	1	Профилактика и лечение вирусной инфекции, герпеса, цитомегаловирусной инфекции, энцефалита и энцефаломиеелита, хламидийных инфекций
Йодофеназон	Производное пиразона	Интерфероны α , β	Т- и В-лимфоциты, макрофаги	6	Профилактика и лечение геморрагической лихорадки у взрослых (внутрь)
Дипиридамо	Производное пиримидина	Интерфероны α , β , γ	Т- и В-лимфоциты	0,3-0,5	Профилактика гриппа и вирусной инфекции у взрослых

Рибонуклеат натрия	Двуспиральная РНК	Интерфероны α, β, γ	Т- и В-лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы, фибробласты, эндотелий	3	Профилактика и лечение вирусной инфекции взрослых (внутриклеточная)
Полиадениловая + + полиуридиловая кислоты	Азотистые основания	Интерфероны α, β, γ	В-лимфоциты	2	Лечение аденовирусной инфекции (субконъюнктивальная)
Инозин пранобекс	Инозин + N, N-диметил-тиламино-2-пропанол + + л-ацетиламинобензойная кислота	Интерфероны α, γ	Т- и В-лимфоциты, макрофаги, фибробласты	1-3,5	Лечение гриппа, инфекций, кори, ветряной оспы, цитомегаловирусной инфекции старше 3 лет (внутриклеточная)

Умифеновир (арбидол*) повышает синтез интерферона и оказывает прямое противовирусное действие: подавляет репродукцию вирусов гриппа А и В, риновирусов, аденовирусов. Он связывается с гемагглютинином вирусов и нарушает его взаимодействие с рецептором на мембране клеток. Тормозит вход вирусного нуклеопротеина в клетки.

Кагоцел* представляет собой сополимер флавоноида хлопчатника госсипола и карбоксиметилцеллюлозы. Фенольно-гидроксильные группы госсипола отвечают за противовирусное и иммуномодулирующее действие. Они связывают аминокислоты пуриновых и пиримидиновых оснований и препятствуют репликации вирусов. Альдегидные группы нарушают сперматогенез. В составе кагоцела* альдегидные группы блокированы карбоксиметилцеллюлозой, что делает препарат нетоксичным.

Под влиянием меглюмина акридонатацетата и оксидигидроакридинилацетата натрия синтезируются дефектные нуклеопротеины и тормозится образование липопротеиновой оболочки вирусов. Эти индукторы нарушают функционирование дыхательной цепи митохондрий клеток и продукцию АТФ, активируют свободнорадикальное окисление в мембранах митохондрий. ДНК поврежденных митохондрий поступает в цитоплазму и становится стимулом к синтезу интерферонов α и β .

Дипиридамола стимулирует синтез интерферона, повышает фагоцитарную активность, пролиферацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток. В период эпидемии вдвое снижает заболеваемость гриппом и острыми респираторными заболеваниями. Препятствует росту и метастазированию опухолей: ингибирует металлопротеиназу-9 и синтез микроРНК в опухолевых клетках.

Инозин пранобекс нарушает строение рибосом лимфоцитов, в его составе я-ацетиламинобензойная кислота как антагонист ПАБК ингибирует дигидроптеротрансферазу, нарушает синтез фолиевой кислоты и в итоге - нуклеиновых кислот вирусов.

Индукторы интерферона хорошо всасываются из кишечника с биодоступностью от 20% (кагоцел*) до 80% (йодофеназон), проникают в ЦНС (кроме высокомолекулярного кагоцела*). Большинство индукторов интерферона выводится в неизмененном виде с мочой и желчью, 80-90% дозы йодофеназона - в виде неактивных метаболитов. Инозин пранобекс превращается в мочевую кислоту, дипиридамола конъюгирует с глюкуроновой кислотой.

Побочные эффекты индукторов интерферона: головная боль, головокружение, субфебрильная температура, диспепсические расстройства, аллергические реакции. Инозин пранобекс может вызывать боль в суставах и полиурию. Индукторы интерферона противопоказаны при беременности (кроме дипиридамола), грудном вскармливании, детям. Меглюмина акридонатацетат, оксидигидроакридинилацетат натрия и йодофеназон не назначают при печеночной и почечной недостаточности, йодофеназон - при заболеваниях щитовидной железы. Инозин пранобекс противопоказан при аритмии, подагре, мочекаменной болезни, хронической почечной недостаточности.

лекарственные средства для лечения вирусных гепатитов

Лекарственные средства для лечения гепатита В

Вирус гепатита В является ДНК-содержащим гепаднавирусом, имеет сферическую форму, окружен фосфолипидной оболочкой с погруженным в нее антигеном (HBsAg). В сердцевине (core) вируса находится нуклеокапсид, состоящий из двуспиральной кольцевой ДНК, белка и ДНК-полимеразы. Этот фермент выполняет функции ДНК-зависимой ДНК-полимеразы, обратной транскриптазы (РНК-зависимой ДНК-полимеразы) и РНКазы. Репродукция вируса гепатита В протекает в несколько стадий:

- 1) на мембране гепатоцита наружная оболочка вируса разрушается, ДНК проникает в клетку;
- 2) в ядре гепатоцита при участии ДНК-полимеразы синтезируются кольцевые двуспиральные молекулы ДНК вируса;
- 3) по матрице ДНК синтезируются матричная РНК и прегеномная плюс-цепь РНК;
- 4) матричная РНК на рибосомах участвует в образовании обратной транскриптазы и белков сердцевинки вируса;
- 5) плюс-цепь РНК и обратная транскриптаза вместе с белками сердцевинки формируют нуклеокапсид вируса;
- 6) внутри нуклеокапсида по матрице плюс-цепи РНК при участии обратной транскриптазы синтезируется минус-цепь ДНК и затем по ее матрице образуется плюс-цепь ДНК; плюс-цепь РНК разрушается под влиянием РНКазы;
- 7) образуется оболочка вируса;
- 8) вирус выводится из гепатоцита.

Такой механизм репродукции способствует длительной персистенции вируса и затрудняет его элиминацию под влиянием иммунных систем. После заражения в 5-10% случаев развивается хронический гепатит В. Интеграция сегментов ДНК вируса в геном гепатоцита может вызывать гепатоцеллюлярную карциному.

Для лечения гепатита В применяют препараты интерферонов, аналоги нуклеозидов и нуклеотидов. Резистентность вируса обусловлена мутациями генов, кодирующих синтез обратной транскриптазы.

Аналоги нуклеозидов

К этой группе противовирусных средств относят аналог тимидина **телбивудин**, аналог гуанозина **энтекавир** и аналог цитидина **ламивудин**.

В клетках аналоги нуклеозидов фосфорилируются в трифосфаты под влиянием клеточных киназ и конкурируют с естественными веществами за включение в вирусную ДНК. Трифосфат телбивудина - конкурентный антагонист тимидин-5'-трифосфата, трифосфат энтекавира - дезоксигуанозин-5'-трифосфата, трифосфат ламивудина - цитидин-5'-трифосфата. Дефектная ДНК ингибирует обратную транскриптазу вируса гепатита В, но не влияет на ДНК-полимеразы клеток человека.

Аналоги нуклеозидов принимают внутрь. Они хорошо всасываются из кишечника, создают терапевтическую концентрацию в печени. Связь с белками плазмы - 3-13%. Выводятся с мочой: в неизмененном виде вся доза телбивудина, 62-73% дозы энтекавира, 70% дозы ламивудина. Период полуэлиминации телбивудина составляет 40-49 ч, энтекавира - 128-149 ч, ламивудина - 5-7 ч. Трифосфаты сохраняются в гепатоцитах 14-19 ч.

Аналоги нуклеозидов обычно хорошо переносятся больными гепатитом В. Среди их побочных эффектов - головная боль, головокружение, сонливость или бессонница, кашель, боль в мышцах и суставах, диспепсические нарушения, кожная сыпь. Ламивудин может вызывать нейтропению и анемию. Противопоказаны при тяжелых заболеваниях почек и людям моложе 18 лет.

Аналоги нуклеотидов

Средство этой группы **тенофовир** фосфорилируется в гепатоцитах в дифосфат при участии клеточной киназы и конкурирует с аденозин-5'-дифосфатом за включение в вирусную ДНК. Дефектная ДНК ингибирует обратную транскриптазу и нарушает репродукцию вируса гепатита В.

Тенофовир принимают внутрь. Его биодоступность - 25%, период полуэлиминации - 17 ч, 70-80% дозы выводится в неизмененном виде с мочой. Тенофовир дифосфат задерживается в клетках в течение 10 ч. Побочное действие: головная боль, слабость, диспепсические нарушения. Противопоказан при тяжелых заболеваниях почек и детям до 12 лет.

Лекарственные средства для лечения гепатита С

Гепатит С вызывает РНК-содержащий гепацивирус. Он имеет сферическую форму, окружен фосфолипидной оболочкой, нуклеокапсид содержит линейную плюс-цепь РНК. После внедрения вируса в гепатоцит его РНК высвобождается и связывается с рибосомами. По матрице плюс-цепи РНК при участии РНК-зависимой РНК-полимеразы (белок NS5B) образуется матричная РНК для синтеза белков вируса. Белок NS5B активируется вирусным белком NS5A. Первичные белки укорачиваются до фрагментов, участвующих в построении вируса. Протеолиз катализирует протеаза NS3/4A.

Для лечения гепатита С применяют препараты интерферона, рибавирин и ингибиторы вирусных белков - протеазы NS3/4A, РНК-зависимой РНК-полимеразы (белка NS5B) и белка NS5A (табл. 80.4).

Ингибиторы вирусной протеазы NS3/4A

Ингибиторы сериновой протеазы NS3/4A препятствуют преобразованию первичных белков в более короткие зрелые белки, участвующие в формировании вируса гепатита С. Резистентность вируса обусловлена мутацией гена, кодирующего протеазу NS3/4A. Препараты принимают внутрь. Комбинируют с пэгинтерфероном альфа и рибавирином.

Симепревил ингибирует протеазу NS3/4A вируса гепатита С генотипов 1, 2 и

4. Асунапревил и паритапревил нарушают репродукцию вируса генотипа 1. Асуна-превил отличается низкой биодоступностью, так как удаляется из энтероцитов

Таблица 80.4. Фармакокинетика лекарственных средств для лечения гепатита С

Противовирусное средство для лечения гепатита С	Биодоступность при приеме внутрь, %	Связь с белками плазмы, %	Период полуэлиминации, ч	Пути элиминации
<i>Ингибиторы протеазы NS3/4A</i>				
Симепревил	62	99	10-13	В печени при участии изофермента метаболит, выводится с желчью в неокисленного метаболита (70%)
Асунапревил	9,3	99	17-23	В печени при участии изофермента метаболит, выводится с желчью в неокисленного метаболита (90%)
Паритапревил	50	97-99	5,5	В печени при участии изофермента Р450 окисляется с образованием пяти метаболитов, выводится с желчью (88%) и мочой
<i>Ингибиторы РНК-зависимой РНК-полимеразы (белка NS5B)</i>				
Софосбувир	80-85	85	27	Активный метаболит уридинтрифосфат нуклеозид, 78% дозы выводится с мочой в неизмененном софосбувира
Дасабувир	70	99	5,5-6	В печени при участии изофермента окисляется в неактивный метаболит (26%) и в виде окисленного метаболита

Омбитасвир	50	99	21-25	В печени гидролизруется и окисляется, выводится с желчью в неизмененном виде (10%)
Даклатасвир	67	99	12-15	В печени при участии изофермента 3А4 с образованием неактивных метаболитов (в неизмененном виде) и мочой (7% в неизмененном виде)

гликопротеином Р. **Ритонавир** не оказывает прямого влияния на репродукцию вируса гепатита С, но ингибирует изофермент 3А4 цитохрома Р450 печени и препятствует инактивации паритапревира, повышает его концентрацию в плазме.

Ингибиторы вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы (белка NS5В)

Противовирусные средства этой группы ингибируют РНК-зависимую РНК-полимеразу и препятствуют синтезу белков вируса гепатита С.

Софосбувир - нуклеозид, аналог уридина. В гепатоцитах фосфорилируется в трифосфат, встраивается в вирусную РНК. Дефектная РНК ингибирует РНК-зависимую РНК-полимеразу (белок NS5В) вируса гепатита С генотипов

1, 2, 3, 4.

Дасабувир является ненуклеозидным ингибитором РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса гепатита С генотипа 1.

Омбитасвир и **даклатасвир** уменьшают активность белка NS5А и ослабляют его активирующее влияние на РНК-зависимую РНК-полимеразу. Омбитасвир активен против вируса гепатита С генотипа 1, даклатасвир - против вирусов всех генотипов. Применяют комбинированный препарат в таблетках: одна таблетка содержит дасабувир, вторая - омбитасвир, паритапревир и ингибитор изофермента 3А4 цитохрома Р450 ритонавир, защищающий паритапревир от инактивации.

Противовирусные средства для лечения гепатита С могут вызывать головную боль, инсомнию, депрессию, кашель, одышку, анемию, гипербилирубинемию, диспепсические расстройства, алопецию, боль в мышцах. Противопоказаны при тяжелой почечной недостаточности, декомпенсированном циррозе печени, людям моложе 18 лет.

Применение при беременности большинства лекарственных средств для лечения вирусного гепатита В и С допустимо в случаях, когда польза от лечения матери выше нежелательного действия на плод. Софосбувир и даклатасвир при беременности противопоказаны. На время лечения прекращают грудное вскармливание.

антиретровирусные средства

К семейству ретровирусов принадлежат ВИЧ 1-го и 2-го типов. Носителем генетической информации у них служит РНК, поэтому генетический код считывается способом обратной транскрипции с РНК на ДНК при участии обратной транскриптазы (РНК-зависимой ДНК-полимеразы).

Для ретровирусов характерны высокая антигенная изменчивость и способность поражать иммунную систему вплоть до ее полной деструкции. Клетки-мишени для ВИЧ содержат CD4-рецепторы и рецепторы хемокинов. Это лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки. По отросткам дендритных клеток ВИЧ перемещается от одной клетки к другой. Тяжелое течение ВИЧ-инфекции в детском возрасте обусловлено большим количеством дендритных клеток у детей.

ВИЧ покрыт липопротеиновой оболочкой с погруженными в нее 72 гликопротеиновыми шипами. Гликопротеины 120 у ВИЧ-1 и 105 у ВИЧ-2

взаимодействуют с CD4-рецепторами, что сопровождается каскадным заражением клеток, гликопротеин 41 обеспечивает проникновение нуклеокапсида вируса в клетки-мишени.

Этапы репродукции ВИЧ в CD4-клетках:

- 1) проникновение вируса в клетки;
- 2) обратная транскрипция вирусной РНК в двуспиральную провирусную ДНК;
- 3) интеграция копий ДНК в геном человека при участии интегразы вируса;
- 4) образование копий матричной РНК для синтеза на рибосомах структурных белков и ферментов вируса (у ВИЧ-1 синтезируются длинные белковые цепи, для формирования вируса необходим их протеолиз аспар-тиловой протеазой);
- 5) сборка вирусной частицы и выход вируса из клеток. Антиретровирусные средства ингибируют обратную транскриптазу ВИЧ,

протеазу ВИЧ-1 или препятствуют входу вируса в клетки. Ингибиторы обратной транскриптазы имеют структуру нуклеозидов или ненуклеозидную природу. Современная химиотерапия ВИЧ-инфекции предполагает пожизненное непрерывное применение нескольких антиретровирусных средств. Они полностью не излечивают больных, но защищают иммунную систему и замедляют прогрессирование заболевания.

Ингибиторы обратной транскриптазы - нуклеозиды

Антиретровирусные средства этой группы представляют собой пурино-вые или пиримидиновые основания, соединенные N-гликозидной связью с D-рибозой. В молекулах нуклеозидов отсутствует 3'-гидроксил, поэтому они не участвуют в удлинении молекулы ДНК.

В клетках нуклеозиды при участии клеточных киназ фосфорилируются в трифосфаты, включаются в провирусную ДНК как конкурентные антагонисты естественных метаболитов. Дефектная ДНК ингибирует обратную транскриптазу и тормозит репродукцию ВИЧ. Резистентность ВИЧ обусловлена мутацией гена обратной транскриптазы. Нуклеозиды проникают через ГЭБ, их концентрация в головном мозге составляет 20-50% концентрации в плазме.

Аналоги тимидина зидовудин, фосфазад и ставудин после фосфорилирования в трифосфаты встраиваются в вирусную ДНК вместо дезокситимидин-5'-трифосфата.

Зидовудин подавляет репродукцию ВИЧ, человеческого Т-лимфотропного вируса и вируса Эпштейна-Барр в Т-лимфоцитах и макрофагах. В 20-30 раз слабее влияет на ДНК-полимеразы клеток человека. Трифосфат зидовудина сохраняется в инфицированных клетках 3-4 ч.

Зидовудин принимают внутрь и вводят внутривенно для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых и детей старше 3 мес, а также для профилактики трансплацентарного инфицирования детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей.

Зидовудин может вызывать анемию, нейтропению, тромбоцитопению, в редких случаях - апластическую анемию и агранулоцитоз. Ответственность за угнетение кроветворения несет минорный метаболит - 3'-амино-3'-

Таблица 80.5. Фармакокинетика антиретровирусных средств

Антиретровирусные средства	Биодоступность при приеме внутрь, %	Связь с белками плазмы, %	Период полуэлиминации, ч	Пути элиминации
<i>Ингибиторы обратной транскриптазы</i>				
<i>Нуклеозиды</i>				
Зидовудин	60-70	20-38	0,9-1,5	В печени глюкуронируется с образованием с мочой

Фосфазид	20		3-4	В печени глюкуронируется, выводится с
Ставудин	70-85	30-38	1,5	В печени превращается в тимин, выводит
Диданозин	35-45	< 5	0,6-1,5	В печени преобразуется в аллантоин, гип выводится с мочой (36-60% дозы в неизм
Ламивудин	80-85	3	5-7	Выводится с мочой в неизменном виде (10%)
Абакавир	80-85	50	1,5	В печени при участии алкогольдегидроге и связывается с глюкуроновой кислотой,
<i>Ненуклеозидного строения</i>				
Невирапин	90-95	60	20-45	В печени окисляется изоферментами 3А метаболиты, выводится в виде глюкурон
Эфавиренз	50	99,5	40-55	В печени окисляется изоферментами 2В метаболиты, выводится в виде глюкурон
<i>Ингибиторы протеазы</i>				
Фосампренавир	90	90	7-10,5	В кишечнике гидролизуетс до ампренав ампренавир окисляется изоферментом 3А выводятся с желчью (75%) и мочой (14%)

Окончание табл. 80.5

Антиретровирусные средства	Биодоступность при приеме внутрь, %	Связь с белками плазмы, %	Период полуэлиминации, ч	Пути элиминации
Нелфинавир	78	98	3,5-5	В печени окисляется под влиянием изофер в активный и неактивные метаболиты, мет
Саквинавир	4	98	7	В печени окисляется под влиянием изофер метаболиты, метаболиты выводятся с желч
Атазанавир	80	86	6,5-7,9	В печени окисляется под влиянием изофер метаболиты, конъюгирует с глюкуроновой мочой (13%)
Индинавир	65	60	1,8	В печени при участии изофермента 3А4 ци глюкуроновой кислотой с образованием не (83%, в виде метаболитов) и мочой (19%, и

дезокситимидин. В начале терапии зидовудином возможно появление головной боли, головокружения, инсомнии, тошноты, рвоты, боли в мышцах. Эти нарушения становятся слабее, несмотря на продолжающееся лечение. Редко возникают тремор, судороги, депрессия или мания, пигментация ногтей, гепатит, язвы пищевода, нарушаются слух и зрение. Прием зидовудина во время беременности создает опасность анемии и задержки роста у плода, хотя тератогенный эффект не

развивается. Противопоказан при анемии, лейкопении, детям до 3 мес, с осторожностью назначают при дефиците витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, печеночной недостаточности, ожирении, гепатите.

Фосфазид и **ставудин** принимают внутрь для лечения ВИЧ-инфекции, профилактики перинатального и парентерального заражения ВИЧ. Фосфазид может вызывать головную боль, инсомнию, анемию, лейкопению, тромбоцитопению, боль в мышцах, диспепсические нарушения. Ставудин в 10 раз менее токсичен для клеток гемопоэза, чем зидовудин.

Диданозин - аналог дезоксиаденозина, преобразуется в дидезоксиаденозин-5'-трифосфат и встраивается в ДНК вируса вместо дезоксиаденозин-5'-трифосфата. Подавляет репродукцию штаммов ВИЧ-1 и ВИЧ-2, резистентных к зидовудину. Трифосфат задерживается в клетках на 8-24 ч. Диданозин тормозит синтез митохондриальной ДНК.

Диданозин принимают внутрь при ВИЧ-инфекции у взрослых и детей старше 3 лет. Он менее зидовудина токсичен в отношении клеток - предшественников гемопоэза и лимфоцитов. Среди побочных эффектов - болезненная периферическая невропатия (парестезия, онемение, боль в ногах), головная боль, инсомния, тревога, судороги, боль в мышцах и суставах, рабдомиолиз, панкреатит, гепатит.

Ламивудин является производным 2'-дезоксидезокси-3'-тиацитидина. Трифосфат ламивудина встраивается в вирусную ДНК вместо дезоксицитидин-5'-трифосфата, сохраняется в клетках 16-19 ч. Слабо ингибирует ДНК-полимеразы человека. Подавляет репродукцию ВИЧ и вируса гепатита В. Принимают внутрь при ВИЧ-инфекции и гепатите В, разрешен для применения детям с 3 мес. Реже зидовудина нарушает кроветворение, может вызывать головную боль, инсомнию, кашель, насморк, боль в мышцах и суставах, тошноту, рвоту, диарею, алопецию, кожную сыпь.

Абакавир преобразуется в карбовир-5'-трифосфат и конкурирует с гуанозин-5'-трифосфатом за включение в ДНК ВИЧ, нарушает ее удлинение и ингибирует обратную транскриптазу. Активный метаболит задерживается в инфицированных клетках на 3,3 ч. Назначают внутрь при ВИЧ-инфекции у взрослых и детей старше 3 мес. Побочное действие: головная боль, парестезия, диспепсия, жировая дистрофия печени, кожная сыпь.

Фармакокинетика антиретровирусных средств представлена в табл. 80.5.

Ингибиторы обратной транскриптазы ненуклеозидного строения

Ингибиторы обратной транскриптазы ненуклеозидной структуры не фосфорилируются и прямо вызывают деструкцию активного центра обратной

транскриптазы ВИЧ-1. Не ингибируют обратную транскриптазу ВИЧ-2 и клеточные ДНК-полимеразы. Резистентность ВИЧ-1 развивается через 2-6 нед терапии вследствие мутаций генов с заменой аминокислот в активном центре фермента. Нарушают ранние стадии жизненного цикла ВИЧ-1 в лимфоцитах. Препараты принимают внутрь.

Эфавиренз применяют для лечения инфекции, вызванной ВИЧ-1, и профилактики парентерального заражения у взрослых и детей старше 3 лет. Концентрация в головном мозге составляет 0,25-1,2% концентрации в плазме. У половины больных, получавших эфавиренз, возникают обратимые неврологические расстройства: головокружение, сонливость или инсомния, невралгия, парестезия, нарушается концентрация внимания. Может вызывать гематурию, образование камней в почках, гепатит, панкреатит, гипергликемию, тошноту, диарею, аллергические реакции. Является индуктором цитохрома

P450.

Невирапин назначают при инфекции, вызванной ВИЧ-1, и для профилактики передачи вируса от матери к плоду. Концентрация в головном мозге достигает 45% концентрации в плазме. Побочные эффекты: сонливость, боль в мышцах, лейкопения, диспепсические расстройства, гепатит, кожная сыпь.

Ингибиторы протеазы

Аспартиловая протеаза гидролизует полипротеиновые предшественники структурных белков ВИЧ-1, обратной транскриптазы и интегразы. Ингибиторы блокируют активный центр аспартиловой протеазы и нарушают созревание вируса. Формируются незрелые вирусы, неспособные заражать клетки. Резистентность к ингибиторам протеазы обусловлена мутацией генов, кодирующих активный центр протеазы. Препараты в составе комбинированной терапии принимают внутрь в определенное время суток. Среди побочных эффектов, типичных для этой группы антиретровирусных средств, - головная боль, головокружение, парестезия, боль в мышцах и суставах, остеопороз, тошнота, диарея, метеоризм, повышение в крови содержания триглицеридов и холестерина ЛПВП, гипергликемия, кожная сыпь.

Фосампренавир является пролекарством, в кишечнике гидролизуетсся с образованием активного ампренавира. Ампренавир участвует в энтерогепатиче-ской циркуляции, только 1% его дозы поступает в головной мозг. Ингибирует цитохром Р450.

Нелфинавир создает концентрацию в головном мозге, достаточную для подавления репродукции ВИЧ.

Саквинавир подвергается пресистемной элиминации, значительно уменьшающей биодоступность, не поступает в головной мозг. Применяют только в комбинации с ингибитором изофермента 3А4 ритонавиром.

Атазанавир переносится лучше других ингибиторов протеазы - не нарушает обмен липидов, реже вызывает диспепсические нарушения, панкреатит и гепатит.

Индинавир умеренно проникает через ГЭБ. Обладает высокой токсичностью - может вызывать тревогу, депрессию, периферическую невропатию,

пневмонию, анемию, афтозный стоматит, гингивит, фарингит, гастрит, метеоризм, холецистит, цирроз печени, поражение почек, нарушает зрение.

Ингибиторы протеазы ВИЧ противопоказаны при тяжелых заболеваниях печени и почек, детям, с осторожностью их применяют при беременности (ин-динавир не назначают). На время лечения прекращают грудное вскармливание.

рибавирин

Рибавирин по структуре близок к нуклеозиду гуанозину. Тормозит репродукцию большого числа ДНК- и РНК-содержащих вирусов, в том числе ре-спираторно-синцитиального вируса, аренавирусов, гепацивируса.

В клетках рибавирин последовательно фосфорилируется. Монофосфат ри-бавирина по конкурентному механизму ингибирует инозин-5'-фосфатдегид-рогеназу и нарушает синтез ГТФ. Трифосфат рибавирина блокирует кэппинг - присоединение 7-метилгуанозина к 5'-концу мРНК. Трифосфат задерживается в клетках в течение 2 ч. Резистентность вирусов к рибавирину развивается редко и обусловлена нарушением его фосфорилирования.

Рибавирин всасывается в тонкой кишке при участии транспортеров ну-клеозидов, подвергается пресистемной элиминации, его биодоступность при приеме внутрь составляет 40-45%. Не связывается с белками плазмы, накапливается в эритроцитах, проникает через ГЭБ. В печени от фосфатов риба-вирина отщепляется рибоза с последующим амидным гидролизом и разрывом триазольного кольца. Метаболиты выводятся с мочой. Период полуэлиминации при приеме внутрь однократной дозы - 27-36 ч, после достижения стабильной концентрации удлиняется до 6 сут. Концентрация рибавирина в эритроцитах снижается наполовину на протяжении 40 сут.

При гепатите С рибавирин принимают внутрь совместно с подкожным введением пэгинтерферона альфа. При лихорадке Ласса и геморрагической лихорадке с почечным синдромом рибавирин вводят внутривенно.

Рибавирин может вызывать головную боль, инсомнию, дисфункцию щитовидной железы, гемолитическую анемию, лейкопению, тромбоцитопению, брадикардию, анорексию, тошноту, металлический вкус во рту, гипербилиру-бинемия, рост в крови содержания билирубина, железа и мочевой кислоты, уменьшает АД. Противопоказан при депрессии, заболеваниях сердечно-сосудистой

системы, печени и почек, тиреотоксикозе, гемоглобинопатии, беременности, людям моложе 18 лет. На время терапии рибавирином прекращают грудное вскармливание и деятельность, связанную с управлением механизмами.

ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ СРЕДСТВА

Противопротозойные средства нарушают жизнедеятельность патогенных простейших. Они оказывают селективное действие, так как метаболизм и цитологическое строение простейших отличаются от метаболизма и строения клеток млекопитающих. Простейшие имеют уникальные органоиды - гликосомы и гидрогеносомы, генерируют энергию в анаэробных реакциях гликолиза, синтезируют фолиевую кислоту из ПАБК.

противомалярийные средства

Противомалярийные средства применяют для профилактики и лечения малярии. Ее возбудителями являются плазмодии: *Plasmodium vivax* и *P. ovale* вызывают трехдневную малярию, *P. malariae* - четырехдневную малярию, *P. falciparum* - тропическую малярию. Малярийный плазмодий проходит две стадии развития - бесполой цикл в организме человека (шизогония) и половой цикл в теле комара *Anopheles* (спорогония).

При укусе со слюной самки комара в кровь человека попадают спорозоиты. Они быстро внедряются в клетки печени, где превращаются в преэритроцитарные (первичные тканевые) формы и затем - в тканевые мерозоиты. Спустя месяц мерозоиты выходят из печени в кровь и в эритроцитах развиваются в эритроцитарные шизонты. После многократного деления (меруляции) шизонты превращаются в эритроцитарные мерозоиты и из разрушенных эритроцитов выходят в плазму. Это сопровождается приступом лихорадки.

Эритроцитарные мерозоиты развиваются в двух направлениях: либо заражают новые эритроциты и повторяют цикл шизогонии, либо превращаются в гамонты - женские и мужские половые клетки. Их оплодотворение возможно только в теле комара.

При трехдневной малярии в печени остаются параэритроцитарные (вторичные тканевые) формы. Зрелые параэритроцитарные формы могут заражать эритроциты на протяжении года и вызывать рецидив малярии. У больных четырехдневной малярией плазмодии длительно сохраняются в эритроцитах.

Противомалярийные средства воздействуют на разные стадии развития малярийного плазмодия:

- гематошизотропные средства уничтожают эритроцитарные шизонты (хлорохин, гидроксихлорохин, мефлохин);
- гамонтоцидные средства вызывают гибель гамонтов в эритроцитах (хлорохин).

Гематошизотропные средства назначают для лечения малярии и индивидуальной химиопрофилактики людям, посещающим регионы, где высока заболеваемость малярией. Гамонтоцидные средства используют для общественной химиопрофилактики, чтобы предотвратить заражение комаров от больных малярией.

Первым противомалярийным средством стал хинин. Это алкалоид коры хинного дерева (род *Cinchona*), произрастающего в горных лесах Южной Америки. Естественные заросли хинного дерева невелики, но оно культивируется во многих странах - Индонезии, Индии, Шри-Ланке. На языке индейцев кечуа «кина-кина» - кора дерева. С 1640 г. кора хинного дерева известна в Европе под названиями перувианская, фебрифуговая кора, кора иезуитов, кора кардинала. Кору привозили в Европу монахи-иезуиты («кора иезуитов»). В Риме ее применение пропагандировал знаменитый философ кардинал Хуан де Луго («кора кардинала»). В 1677 г. кора хинного дерева под названием «перувианская кора» была включена в Лондонскую фармакопею.

В 1638 г. 39-летняя жена испанского вице-короля Перу графиня Хинхон заболела тяжелой лихорадкой, но быстро вылечилась порошком из коры хинного дерева. Спустя 2 года супруги Хинхон

привезли большое количество целебного порошка в Испанию. Добрая графиня щедро раздавала новое лекарственное средство больным лихорадкой в окрестностях Мадрида. В ее честь хинное дерево получило латинское название *Cinchona*.

Долгие годы в медицине применяли нативный порошок коры хинного дерева. В 1820 г. французские химики Пьер Жозеф Паллетье и Жозеф Бьенеме Каванту выделили алкалоиды хинин и цинхонин. Через три года в Лондоне организовали коммерческое производство хинина. В больших количествах он требовался английским колониальным войскам в Индии и Африке.

Основным противомалярийным средством является производное 4-амино-хинолина **хлорохин**. Он оказывает гематошизотропное действие на все виды плазмодия малярии и гамонтоцидное влияние на *P. vivax*, *P. ovale* и *P. malariae*. Не действует на гамонты *P. falciparum*.

Плазмодий малярии содержит пищеварительные вакуоли, заполненные жидкостью с кислым значением pH. В этих вакуолях гемоглобин распадается на глобин и гем. Глобин необходим для питания плазмодия, гем оказывает на него токсическое действие. Плазмодий нейтрализует гем полимеризацией в нерастворимый малярийный пигмент - гемазоин. Реакцию катализирует полимераз. Хлорохин как слабое основание накапливается в пищеварительных вакуолях, ингибирует полимеразу и вызывает накопление гема, повреждающего органоиды плазмодия. Хлорохин также нарушает синтез нуклеиновых кислот у плазмодия.

Хлорохин транспортируется в клетки малярийного плазмодия при участии фермента группы пермеаз. Его концентрация в эритроцитах в 2-5 раз выше, чем в плазме. Выводится из клеток АТФ-зависимым транспортом. Резистентность к хлорохину обусловлена мутацией генов пермеаз и АТФ-зависимого транспортера.

Хлорохин является неселективным иммунодепрессантом, оказывает противовоспалительное и антипролиферативное действие при аутоиммунных заболеваниях. Он накапливается в кислой среде вакуолей макрофагов и нарушает

презентацию антигенов. Тормозит продукцию антител, провоспалительных цитокинов, миграцию нейтрофилов в очаг воспаления.

Хлорохин хорошо всасывается из пищеварительного тракта, поступает в печень, селезенку, почки, легкие и клетки, содержащие меланин, проникает через ГЭБ. Связь с белками плазмы - 55%. В печени преобразуется в мо-нодеэтилхлорохин. Он обладает противомалярийной активностью и создает концентрацию в плазме, равную 20-35% концентрации хлорохина. Неизмененный хлорохин (70%) и деэтилированный метаболит выводятся с мочой, экскреция увеличивается при ее кислой реакции. Период полуэлиминации - 1-2 мес. Следы хлорохина определяются в моче в течение года после курса химиотерапии.

Хлорохин назначают для лечения, индивидуальной и общественной химио-профилактики малярии. У большинства больных лихорадка проходит через 24-48 ч, плазмодии исчезают из эритроцитов спустя 48-72 ч. При инвазии *P. vivax* и *P. ovale* после окончания терапии хлорохином возможен рецидив, но он наступает позже, чем у нелеченых больных. В больших дозах хлорохин применяют при ревматоидном артрите, системной красной волчанке и склеродермии.

Побочные эффекты хлорохина: головная боль, дезориентация, психоз, судороги, помутнение роговицы, диплопия, артериальная гипотензия, ослабление сократительной функции миокарда, диспепсические расстройства, поседение волос, крапивница, дерматит. Прием хлорохина в больших дозах при ревматических заболеваниях может сопровождаться миопатией, периферической невропатией, ретинопатией, необратимой потерей слуха. Поражение сетчатки обусловлено накоплением хлорохина в пигментных клетках. При наследственном дефекте Г-6-ФД эритроцитов возникает опасность массивного гемолиза.

Хлорохин противопоказан при заболеваниях глаз, печени, почек, сердечнососудистой и неврологической патологии, дефекте Г-6-ФД эритроцитов, беременности. На время лечения прекращают грудное вскармливание. У больных псориазом, принимавших хлорохин, высыпания на коже становятся более выраженными.

Производное хлорохина с β -гидроксилом при N-этильном радикале **ги-дроксихлорохин** по фармакологическим свойствам и применению близок хлорохину, переносится лучше. Производное 4-хинолинметанола **мефлохин** уничтожает в крови все виды малярийного плазмодия, включая резистентные к хлорохину штаммы *P. falciparum*.

Тетрациклин назначают для терапии острых приступов тропической лихорадки, вызванной резистентными штаммами *P. falciparum*. Его лечебное действие наступает медленно. Доксидиклин могут принимать путешественники для индивидуальной химиопрофилактики малярии.

противопротозойные средства широкого спектра

Производное 5-нитроимидазола **метронидазол** оказывает губительное влияние на трихомонады, дизентерийную амёбу, лямблии, анаэробные кокки, спорообразующие грамположительные бациллы и бактериоды. Придает трихомо-

нацидные свойства семенной жидкости и моче. К метронидазолу резистентны аэробные и факультативно аэробные бактерии, грамположительные бациллы, не образующие спор.

В клетках анаэробных микроорганизмов энергия образуется в специфических органоидах - гидрогеносомах. В них функционирует электронтран-спортная система с низким отрицательным редокс-потенциалом. В митохондриях млекопитающих электронтранспортная система имеет высокий редокспотенциал.

Нитрогруппа метронидазола восстанавливается электронами из электрон-транспортной системы гидрогеносом при участии ферредоксина. Образуются нитрорадикалы, повреждающие ДНК, белки и мембраны микроорганизмов.

Резистентность анаэробных микроорганизмов к действию метронидазола обусловлена их переходом на аэробный тип метаболизма и уменьшением содержания ферредоксина. Это нарушает восстановление нитрогруппы метронидазола.

Метронидазол быстро всасывается из кишечника с биодоступностью 80%. Проникает через ГЭБ. Связь с белками плазмы - 10-20%. В печени боковая цепь метронидазола окисляется с образованием активного метаболита 2-окси-метронидазола и нескольких неактивных метаболитов. Они конъюгируют с глюкуроновой кислотой. Неизмененный метронидазол и его метаболиты выводятся с мочой (60-80% дозы) и желчью (6-15%). Один из метаболитов окрашивает мочу в красновато-бурый цвет. Период полужизни - 8-10 ч.

Метронидазол принимают внутрь для лечения трихомониаза половой сферы у женщин и мужчин, амёбиоза, лямблиоза, эрадикации *Helicobacter pylori* при язвенной болезни, лечения псевдомембранозного колита. При трихомониазе у женщин метронидазол назначают также местно - в форме вагинальных геля и суппозитория. При воспалительных заболеваниях полости рта и пародонта применяют стоматологический гель.

Метронидазол вводят внутривенно при сепсисе, эндокардите, пневмонии, эмпиеме плевры, абсцессе легких и головного мозга, менингите, перитоните, вызванных анаэробными бактериями - бактериодами, клостридиями, фузо-бактериями, пептококками, пептострептококками.

Метронидазол редко вызывает побочные эффекты, требующие прекращения терапии. Иногда при его приеме появляются головная боль, сухость и металлический вкус во рту, тошнота, рвота, боль в животе, диарея. Возможно развитие кандидоза полости рта (глоссит, стоматит), крапивницы, гиперемии лица, цистита с нарушением мочеиспускания, обратимой лейкопении. Больные ощущают давление в полости таза. Редко возникают слабость, головокружение, парестезия, энцефалопатия, судороги, шаткая походка и другие расстройства координации движений. При появлении нейротоксических побочных эффектов терапию метронидазолом прекращают. Восстановление функций после невропатии медленное и неполное.

Метронидазол ингибирует альдегиддегидрогеназу и после употребления алкогольных напитков вызывает накопление ацетальдегида с симптомами интоксикации.

Метронидазол противопоказан при заболеваниях нервной системы, печени, лейкопении, беременности, детям младше 6 лет. На время лечения прекращают грудное вскармливание. Дозу

метронидазола уменьшают при назначении больным обструктивными заболеваниями желчных путей, алкогольным циррозом печени, почечной недостаточностью.

Для лечения трихомониаза, амебиаза и лямблиоза принимают внутрь производные 5-нитроимидазола, близкие по действию метронидазолу. **Ниморазол** оказывает длительное действие. **Орнидазол** не ингибирует альдегиддегидрогеназу. **Секнидазол** эффективен при однократном приеме. **Тинидазол** дополнительно оказывает губительное действие на лейшмании.

Хлорохин применяют при амебном поражении печени. Он менее эффективен при амебиазе кишечника, так как быстро всасывается в кровь и не создает в просвете кишечника терапевтическую концентрацию.

ПРОТИВОГЕЛЬМИНТНЫЕ, ИНСЕКТИЦИДНЫЕ И АКАРИЦИДНЫЕ СРЕДСТВА

противогельминтные средства

Противогельминтные средства применяют для лечения заболеваний, вызванных паразитическими гельминтами и их личинками. Терапевтическая эффективность противогельминтных средств зависит от биологического вида паразита и его локализации в организме. Перед проведением дегельминтизации необходимо точно идентифицировать возбудителя заболевания.

У человека паразитируют свыше 250 видов гельминтов. Они относятся к двум классам:

- ▶ круглые гельминты - нематоды;
- ▶ плоские гельминты:
 - ленточные гельминты - цестоды;
 - сосальщики - трематоды.

Традиционно для терапии гельминтозов применяли продукты растительного происхождения - экстракт мужского папоротника, цветки цитварной полыни (цитварное семя) и получаемый из нее сантонин, хеноподиевое масло. В настоящее время применяют синтетические средства. Сведения об основных гельминтозах и их фармакотерапии представлены в табл. 82.1.

Селективное действие противогельминтных средств обусловлено различиями биохимических и физиологических процессов в тканях гельминтов и человека (рис. 82.1). Ферменты и другие белки гельминтов и человека являются изоформами и проявляют неодинаковую чувствительность к действию противогельминтных средств. Тубулины (α - и β) микротрубочек нематод отличаются от тубулинов человека высоким аффинитетом к производным бензимидазола. Представитель этой группы противогельминтных средств - мебендазол связывается с β -тубулином нематод в 250-400 раз больше, чем с соответствующим белком человека. В организме гельминтов функционируют специфические изоферменты холинэстеразы и фумаратредуктазы.

Мотонейроны гельминтов немиелинизированы и более восприимчивы к повреждению мембран, чем миелинизированные мотонейроны человека. У нематод функционирует два типа нервно-мышечных синапсов: возбуждающие холинергические с н-холинорецепторами и тормозящие ГАМК-ергические. В организме плоских гельминтов ГАМК отсутствует. У человека скелетные

Таблица 82.1. Гельминтозы и лекарственные средства для их лечения

Гельминтозы	Гельминты	Основные проти-вогельминтные средства
Нематодозы		
Аскаридоз	Аскарида (<i>Ascaris lumbricoides</i>)	Мебендазол, пирантел
Энтеробиоз	Острица (<i>Enterobius vermicularis</i>)	Мебендазол
Трихинеллез	Трихинелла (<i>Trichinella spiralis, T. nativa, T. nelsoni</i>)	Албендазол
Анкилостомидоз	Анкилостомы (<i>Ancylostoma duodenale, Necator americanus</i>)	Мебендазол, албендазол
Трихоцефалез	Власоглав (<i>Trichocephalus trichiurus</i>)	Мебендазол
Стронгилоидоз	Угрица кишечная (<i>Strongyloides stercoralis</i>)	Албендазол
Цестодозы		
Тениаринхоз	Бычий (невооруженный) цепень (<i>Taenia saginata</i>)	Празиквантел
Тениоз Нейроцистицеркоз	Свиной (вооруженный) цепень (<i>Taenia solium</i>) Инкапсулированная личинка свиного цепня	Празиквантел Албендазол
Эхинококкоз: ► кистозное поражение органов; ► альвеококкоз	Эхинококк <i>Echinococcus granulosus Echinococcus multilocularis</i>	Албендазол Албендазол
Гименолепидоз	Карликовый цепень (<i>Hymenolepis nana</i>)	Празиквантел
Дифиллоботриоз	Лентец широкий (<i>Diphyllobothrium latum</i>)	Празиквантел
Трематодозы		
Описторхоз	Кошачья двуустка (<i>Opisthorchis felineus, O. viver-rini</i>)	Празиквантел
Клонорхоз	Китайская двуустка (<i>Clonorchis sinensis</i>)	Празиквантел
Фасциолез	Печеночная двуустка (<i>Fasciola hepatica</i>), гигантская двуустка (<i>F. gigantica</i>)	Празиквантел

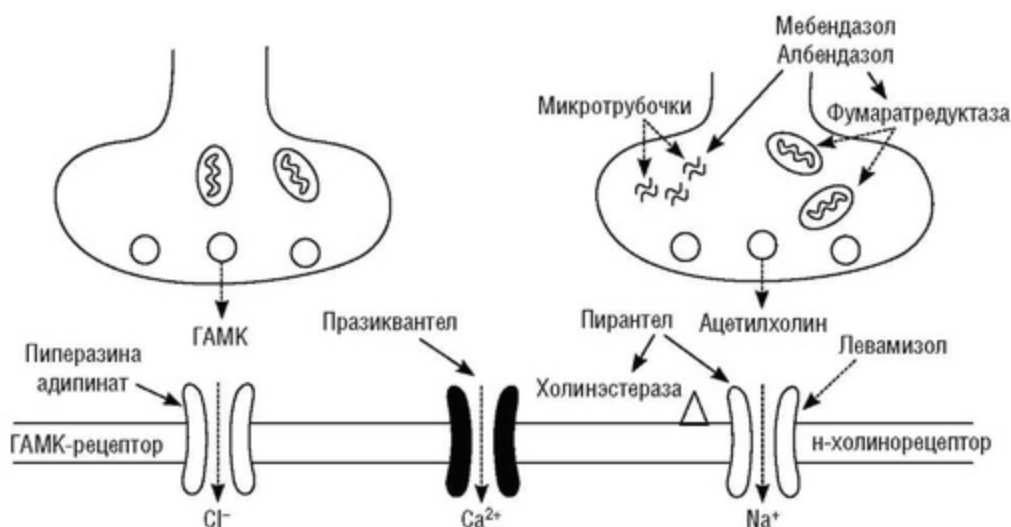


Рис. 82.1. Механизмы действия противогельминтных средств: ГАМК - гамма-аминомасляная кислота

мышцы получают только холинергическую иннервацию, ГАМК-ергические синапсы локализованы в ЦНС и защищены ГЭБ.

Левамизол и пирантел активируют н-холинорецепторы, пирантел ингибирует холинэстеразу. Оба средства вызывают стойкую деполяризацию мембран и спазм мускулатуры гельминтов. Пиперазина адипинат активирует ГАМК-рецепторы и повышает проницаемость хлорных каналов мембран, что ведет к гиперполяризации и паралитическому расслаблению мышц гельминтов. Празиквантел воздействует на специфические субъединицы кальциевых каналов мышц плоских гельминтов, повышает проницаемость каналов и вызывает спастический паралич.

Противогельминтные средства для лечения нематодозов

Производные бензимидазола **мебендазол** и **албендазол** оказывают губительное действие на нематоды. Они связываются с β -тубулином гельминтов в концентрациях, существенно меньших, чем концентрации, необходимые для взаимодействия с белком человека. У нематод прекращаются полимеризация микротрубочек и деление клеток. Мебендазол и албендазол также ингибируют митохондриальную фумаратредуктазу, нарушают поглощение глюкозы, разобщают окислительное фосфорилирование, уменьшают продукцию АТФ. Иммобилизация и гибель гельминтов наступают медленно, они полностью удаляются из кишечника в течение нескольких дней. Резистентность к производным бенз-имидазола обусловлена мутацией гена, кодирующего синтез β -тубулина.

Мебендазол и албендазол плохо всасываются из кишечника, 90% их дозы выводится в неизменном виде. Препараты принимают внутрь при аскаридозе, энтеробиозе, трихинеллезе, анкилостомидозе, трихоцефалезе, стронгилоидозе, эхинококковых кистах печени, легких и брюшины. Албендазол эффективен также при альвеококкозе и нейроцистицеркозе, вызванном личиночной формой свиного цепня. При лечении можно обойтись без соблюдения диеты и очищения кишечника.

Мебендазол и албендазол обычно не вызывают системных побочных эффектов. Во время изгнания гельминтов возможно появление кратковременной боли в животе, тошноты и диареи. При приеме препаратов в большой дозе изредка возникают алоpecia, обратимые нейтропения, агранулоцитоз, тромбо-цитопения и аллергические реакции. Мебендазол может вызывать олигоспермию, албендазол - желтуху и внутрипеченочный холестаз. Противопоказаны при заболеваниях сетчатки, беременности, детям до 2 лет. На время лечения прекращают грудное вскармливание.

Производное имидазопиридина **левамизол** нарушает жизнедеятельность аскарид и слабее - анкилостом. Активирует н-холинорецепторы нематод и вызывает спазм их мускулатуры. Ингибирует в митохондриях гельминтов сук-цинатдегидрогеназу и фумаратредуктазу и нарушает биоэнергетику.

Является иммуностимулятором. Левамизол быстро всасывается из кишечника, в печени окисляется и конъюгирует с глюкуроновой кислотой, выводится с мочой. Период полуэлиминации - 3-6 ч.

Левамизол принимают внутрь как средство второго ряда для терапии аскаридоза и анкилостомидоза. Его побочные эффекты: гриппоподобный синдром, боль в животе, диарея, панкреатит, лейкопения до агранулоцитоза, аллергические реакции. Редко вызывает демиелинизацию нервных волокон с неврологическими и психическими нарушениями (парестезией, судорогами, расстройством речи, обонятельными галлюцинациями). Левамизол противопоказан при агранулоцитозе, беременности, детям до 3 лет. На период лечения прекращают грудное вскармливание.

Производное тетрагидропиримидина **пирантел** у аскарид и остриц длительно активирует н-холинорецепторы и уменьшает активность холинэстеразы. Вызывает спастический паралич этих гельминтов, слабее действует на анкилостомы. К пирантелу резистентны власоглав и кишечная угрица. Пирантел плохо всасывается в кровь.

Пирантел применяют как альтернативное мебендазолу средство терапии аскаридоза, энтеробиоза и анкилостомидоза. Побочные эффекты включают головную боль, головокружение, диспепсические расстройства, кожную сыпь. Противопоказан беременным и детям до 2 лет.

Пиперазина адипинат (адипат) подавляет аскарид и остриц. В мышцах гельминтов активирует ГАМК-рецепторы, вызывает гиперполяризацию и вялый паралич. Гельминты утрачивают способность к миграции и удаляются перистальтикой кишечника.

Пиперазина адипинат быстро и полностью всасывается из кишечника, 20% дозы выводится в неизмененном виде с мочой. Принимают внутрь как резервное средство при аскаридозе и энтеробиозе. При терапии не требуются голодание и употребление слабительных средств.

Пиперазина адипинат хорошо переносится, изредка вызывает головную боль, тошноту, рвоту, диарею и высыпания на коже аллергической природы. При приеме в высоких дозах вызывает сонливость, головокружение, шаткую походку, судороги. Ухудшает течение эпилепсии. Противопоказан при тяжелых заболеваниях печени и почек, эпилепсии и другой неврологической патологии. На фоне беременности лечение пиперазина адипинатом проводят только при наличии четких показаний и недоступности альтернативных средств. Не рациональна комбинация пиперазина адипината и пирантела из-за разнонаправленного влияния на мышцы гельминтов.

Противогельминтные средства для лечения цестодозов и трематодозов

Производное пиазианоизохинолина **празиквантел** оказывает губительное действие на ленточных гельминтов (в том числе на цистицерки свиного цепня) и трематод. Быстро поглощается гельминтами. Повышает проницаемость кальциевых каналов в их мышцах и вызывает спастический паралич. Парализованные гельминты выводятся перистальтикой кишечника. В высоких концентрациях нарушает потребление глюкозы и синтез гликогена, способствует разрушению покровов гельминтов.

Празиквантел хорошо всасывается из кишечника, но подвергается преси-стемной элиминации - окисляется и конъюгирует с глюкуроновой кислотой при первом пассаже через слизистую оболочку кишечника и печень. Концентрация метаболитов в крови в 100 раз выше, чем концентрация празиквантела. Связь с белками плазмы - 80%, концентрация в ликворе составляет 14-20% концентрации в плазме. Выводится в виде метаболитов с мочой (70% дозы) и желчью. Период полуэлиминации празиквантела составляет 1-2,5 ч, его метаболитов - 4-6 ч.

Празиквантел принимают внутрь для лечения тениаринхоза, тениоза (включая нейроцистицеркоз), гименолепидоза, дифиллоботриоза, описторхоза, клонорхоза, фасциолеза. Больным тениозом назначают солевое слабительное средство (магния сульфат или натрия сульфат), чтобы уменьшить риск развития цистицеркоза.

Побочное действие празиквантела: головокружение, сонливость, тошнота, дискомфорт и боль в животе. Эти нарушения появляются вскоре после приема препарата и кратковременны. Гибель гельминтов может сопровождаться лихорадкой, болью в суставах и мышцах, эозинофилией, кожным зудом, крапивницей, сыпью. При терапии нейроцистицеркоза возможны менингеальные симптомы, судороги, затуманенное сознание. Нейротоксические эффекты сохраняются 2-3 дня. Противопоказан

при цистицеркозе глаз из-за опасности необратимой потери зрения, беременности, грудном вскармливании, детям до 4 лет. Период полуэлиминации празиквантела существенно удлиняется при тяжелой патологии печени, что потребует уменьшения дозы. На период приема празиквантела запрещается заниматься деятельностью, требующей высокой скорости психических и двигательных реакций.

инсектицидные и акарицидные средства

При паразитарных заболеваниях кожи применяют инсектицидные (от лат. *insecta* - насекомые, *caedo* - убивать) и акарицидные (от греч. *akari*, лат. *acarus* - клещ + *caedo*) средства.

Для лечения педикулеза и чесотки применяют **перметрин**. Он нарушает проницаемость ионных каналов в нервных клетках вшей и чесоточного клеща и вызывает паралич этих насекомых. При нанесении на кожу перметрина в форме эмульсии в кровь всасывается только 0,5% дозы, активность в коже сохраняется 10 дней. Побочные эффекты: гиперемия, отек, зуд и болезненность кожи, парестезия. Не применяют при аллергии на пиретрины (природные инсектициды, содержатся в растениях семейства астровые). Противопоказан детям до 6 мес.

Для уничтожения чесоточного клеща назначают **бензилбензоат** в форме мази и эмульсии. Он проникает через хитиновый покров и создает токсическую концентрацию в тканях клеща. Вызывает гибель клеща и его личинок через 7-32 мин после нанесения на кожу. Как слабая кислота изменяет pH кожи в кислую сторону. Противопоказан при беременности и детям.

При демодекозе, вызванном паразитированием клеща *Demodex folliculorum* в волосяных фолликулах и сальных железах, эффективны бензилбензоат, метронидазол и орнидазол.

тестовые задания

1. Антисептики:

- 1) оказывают универсальное противомикробное действие;
- 2) уничтожают микроорганизмы на коже, слизистых оболочках и в ранах;
- 3) оказывают преимущественно бактериостатическое действие;
- 4) оказывают преимущественно бактерицидное действие;
- 5) безопасны при резорбтивном действии.

2. Антибиотики широкого противомикробного спектра - это:

- 1) линкозамиды;
- 2) тетрациклины;
- 3) аминопенициллины;
- 4) аминогликозиды;
- 5) ванкомицин.

3. Бактерицидное действие оказывают:

- 1) гликопептиды;
- 2) тетрациклины;
- 3) β -лактамы антибиотики;
- 4) аминогликозиды;
- 5) хлорамфеникол.

4. Антибиотики группы β -лактамов у микроорганизмов:

- 1) взаимодействуют с пенициллинсвязывающими белками цитоплазматической мембраны;

- 2) связываются с 30S-субъединицей рибосом;
- 3) ингибируют транспептидазную активность пенициллинсвязывающих белков;
- 4) препятствуют формированию пентаглициновых мостиков между линейными полимерами пептидогликана;
- 5) ингибируют пептидилтрансферазу.

5. Карбапенемы:

- 1) обладают широким противомикробным спектром;
- 2) селективно подавляют грамотрицательные микроорганизмы;
- 3) устойчивы к гидролизу под влиянием β -лактамаз грамположительных микроорганизмов;
- 4) оказывают бактериостатическое действие;
- 5) оказывают постантибиотический эффект.

6. Резистентность микроорганизмов к аминогликозидам обусловлена:

- 1) мутацией генов, кодирующих белки 30S-субъединицы рибосом;
- 2) ускоренной инактивацией антибиотиков в печени;
- 3) фосфорилированием, ацетилированием и аденилированием антибиотиков ферментами бактерий;
- 4) активацией механизмов эффлюкса антибиотиков;
- 5) облегчением диффузии антибиотиков через пориновые каналы наружной мембраны микроорганизмов.

7. Антипсевдомонадные антибиотики - это:

- 1) доксициклин;
- 2) гентамицин;
- 3) цефоперазон;
- 4) цефтазидим;
- 5) цефотаксим.

8. Тетрациклины оказывают бактериостатическое действие на:

- 1) возбудителей кишечных инфекций;
- 2) микобактерию туберкулеза;
- 3) легионеллу;
- 4) риккетсии;
- 5) синегнойную палочку.

9. Фторхинолоны у микроорганизмов:

- 1) ингибируют пептилтрансферазу;
- 2) ингибируют ДНК-гиразу и нарушают отрицательное суперскручивание ДНК;
- 3) ингибируют топоизомеразу IV и нарушают расхождение нитей ДНК;
- 4) взаимодействуют с 30S-субъединицей рибосом.

10. Респираторные фторхинолоны - это:

- 1) ципрофлоксацин;

- 2) левофлоксацин;
- 3) офлоксацин;
- 4) спарфлоксацин;
- 5) моксифлоксацин.

11. Изониазид у микобактерий туберкулеза:

- 1) окисляется каталазой-пероксидазой с образованием свободного радикала;
- 2) ингибирует еноил-(ацилпереносящий белок)-редуктазу жирных кислот II;
- 3) ингибирует арабинозилтрансферазу;
- 4) оказывает бактерицидное или бактериостатическое действие в зависимости от стадии жизненного цикла;
- 5) оказывает детергентное действие.

12. Противогрибковые средства - производные имидазола и триазола у грибов:

- 1) ингибируют 14- α -деметилазу;
- 2) ингибируют сквален-2,3-эпоксидазу;
- 3) тормозят синтез эргостерина;
- 4) вызывают накопление детергентных 14- α -метилстеролов;
- 5) тормозят митозы.

13. Противогерпетические средства:

- 1) фосфорилируются в монофосфаты под влиянием ферментов герпесвирусов;
- 2) активируются при участии аденилатциклазы клеток человека;
- 3) фосфорилируются в ди- и трифосфаты под влиянием киназ клеток человека;
- 4) подавляют репродукцию герпесвирусов без предварительного фосфорилирования.

14. Осельтамивир:

- 1) препятствует взаимодействию гемагглютинаина вируса гриппа с рецептором на мембране клеток;
- 2) нарушает удаление сиаловых кислот с мембраны клеток, инфицированных вирусом гриппа;
- 3) препятствует выходу вирусных частиц из клеток;
- 4) уменьшает продукцию цитокинов;
- 5) уменьшает вязкость бронхиальной слизи.

15. При нематодозах применяют:

- 1) празиквантел;
- 2) пиперазина адипинат;
- 3) пирантел;
- 4) фуразолидон;
- 5) албендазол.

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СРЕДСТВА

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРИ

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ

Противоопухолевые средства задерживают развитие солидных опухолей и гемобластозов. Их применяют наряду с хирургической операцией и радиоактивным облучением для уничтожения опухолевых клеток и предотвращения их метастазирования или как альтернативу при невозможности хирургического лечения и радиотерапии. Противоопухолевые средства воздействуют на клетки в определенных фазах клеточного цикла (табл. 83.1).

Таблица 83.1. Фазы клеточного цикла

Фазы клеточного цикла	Характеристика фазы
G ₀ (от англ. gap - промежуток)	Отсутствие пролиферации
G ₁	Синтез мРНК, белков, компонентов ДНК
S (от англ. synthesis - синтез)	Репликация ДНК, удвоение центриолей
G ₂	Подготовка к митозу
M (от англ. mitosis - митоз)	Митоз

К противоопухолевым средствам помимо клеток опухолей чувствительны быстро пролиферирующие клетки костного мозга, органов иммунитета, половых органов, эпителий слизистых оболочек и кожи, поэтому химиотерапия опухолей может сопровождаться угнетением кроветворения, бесплодием, стоматитом, диспепсическими расстройствами, иммунодепрессией и инфекционными осложнениями. Противоопухолевые средства оказывают мутагенное, эмбриотоксическое, тератогенное и фетотоксическое действие. Противопоказаны при беременности и грудном вскармливании.

Менее токсичны таргетные средства, селективно повреждающие опухолевые клетки (препараты моноклональных антител, ингибиторы протеинкиназы).

Клетки опухолей могут приобретать резистентность к химиотерапии. Ее универсальные механизмы - активация синтеза гликопротеина Р, удаляющего противоопухолевые средства из клеток, нарушение их транспорта в клетки и ускорение метаболической инактивации.

алкилирующие соединения

Первое алкилирующее средство эмбихин было создано в 1946 г. на основе боевого отравляющего вещества иприта (горчичный газ).

Таблица 83.2. Алкилирующие противоопухолевые средства

Противоопухолевые средства	Активные метаболиты	Показания к применению	Пути введения	Побочные эффекты
<i>Производные хлорэтиламина</i>				

Циклофосфамид	Фосфорамидный азотистый иприт, акролеин	Лейкозы, неходжскинская лимфома, множественная миелома, рак молочной железы, яичника, нейробласто-ма, ретинобластома	Внутрь, внутримышечно, внутривенно	Лейкопения, тр недостаточност алопеция, гипергеморрагическ фиброз яичника
Мелфалан	Бис-2-хлорэтил	Полицитемия, множественная миело-ма, рак яичников	Внутрь	Лейкопения, тр стоматит, диар
		Локализованная злокачественная меланома и саркома мягких тканей конечностей, множественная мие-лома, рак яичника, нейробластома у детей	Внутривенно, внутриартери-ально	
Хлорамбуцил	Фенилукусный иприт	Лимфолейкоз, лимфомы, лимфогранулематоз	Внутрь	Лейкопения, тр рвота
Производные нитрозомочевины				
Арабинопиранозилметил нитрозомочевина	-	Злокачественная меланома кожи	Внутривенно	Лейкопения, тр печеночная и п
Кармустин	Изоцианат	Лимфомы, лимфогранулематоз, множественная миелома, злокачественные опухоли головы и шеи, злокачественная меланома	Внутривенно	Лейкопения, тр снижение артер легких, диспепс
Ломустин	Изоцианат, оксиметилдiazо-ный	Лимфогранулематоз, множественная миелома, рак легкого, почки, желудка, кишечника, опухоли головного мозга, злокачественная меланома	Внутривенно	Лейкопения, тр дезориентация,
Соединения платины				
Цисплатин, карбоплатин	Свободная и связанная с органическими соединениями платина	Рак легкого, яичника, шейки матки, семенников, мочевого пузыря, головы и шеи	Внутривенно	Лейкопения, тр невропатия, на анорек-сия, тош нефротоксично
Оксалиплатин		Колоректальный рак	Внутривенно	
Производные триазина				
Дакарбазин	Диазометан	Лимфогранулематоз, злокачественная меланома, саркома мягких тканей (кроме саркомы Капоши)	Внутривенно	Лейкопения, тр сознания, парес диарея, алопец

Активные электрофильные метаболиты алкилирующих средств устанавливают ковалентную связь с нуклеофильными группами пуриновых и пирими-диновых оснований ДНК. Наиболее чувствителен к повреждению азот в положении 7 гуанина, алкилируются также имидазол, аминогруппа, гидроксил, карбоксил, тиоловая группа. Алкилированный гуанин связывает некомплементарный тимин вместо цитозина. Активные метаболиты препаратов платины ковалентно соединяют остатки гуанина в одной цепочке ДНК и встраиваются между гуанином и аденином соседних цепочек.

Сшивки и разрывы в молекуле ДНК нарушают ее репликацию. В активно пролиферирующих опухолевых клетках прекращаются митозы, клетки подвергаются деструкции. Опухоли наиболее чувствительны к алкилирующим средствам в фазах синтеза компонентов ДНК (G_1) и репликации генома (S). В клетках с медленной пролиферацией структура ДНК может восстановиться до начала клеточного деления. Сведения об основных алкилирующих средствах приведены в табл. 83.2.

антиметаболиты

Антиметаболиты являются структурными аналогами веществ, необходимых для синтеза нуклеиновых кислот. Оказывают цитотоксическое действие в фазе S клеточного цикла.

Антагонисты фолиевой кислоты

Метотрексат в опухолевых клетках активируется после присоединения шести остатков глутаминовой кислоты. Полиглутамат метотрексата плохо проникает через мембраны, поэтому длительно задерживается в опухоли.

Активированный метотрексат ингибирует дигидрофолатредуктазу и нарушает восстановление фолиевой кислоты в коферментную форму - ТГФ. Ресурсы ТГФ истощаются, что уменьшает активность тимидилатсинтазы и ферментов синтеза пуринов. Образование тимидина и пуринов тормозится, репликация ДНК и РНК нарушается. Резистентность опухолевых клеток к метотрексату обусловлена продукцией дигидрофолатредуктазы с низким аффинитетом к ингибитору.

Метотрексат принимают внутрь, вводят подкожно, внутримышечно и внутривенно при остром лимфобластном и миелобластном лейкозе, не-ходжкинской лимфоме, хорионкарциноме, плоскоклеточном раке головы и шеи, раке кожи, легкого, молочной железы, яичника, матки, влагалища, семенника, мочевого пузыря, ретинобластоме, саркоме костей и мягких тканей. Метотрексат в меньших дозах применяют как иммунодепрессант (см. главу 73).

Пеметрексед быстрее метотрексата присоединяет остатки глутаминовой кислоты. Ингибирует дигидрофолатредуктазу и ферменты, зависимые от ТГФ. Нарушает синтез пиримидиновых и пуриновых оснований. Вводят внутривенно при раке легкого и мезотелиоме плевры.

Побочное действие антагонистов фолиевой кислоты: нарушение кроветворения, периферическая невропатия, судороги, конъюнктивит, анорексия, тошнота, рвота, стоматит, энтерит, патология печени и почек.

Антагонисты пурина (аналоги пурина)

В структуре аналога гипоксантина **меркаптопурина** оксогруппа в положении 6 пуринового кольца заменена на серу. Превращается в активные метаболиты 6-тиоинозинмонофосфат и S-метилмеркаптопурин. Они длительно задерживаются в клетках. Нарушают синтез пуриновых оснований, тормозят рост сосудов в опухоли. Резистентность к меркаптопурину обусловлена нарушением продукции его активных метаболитов.

Меркаптопурин принимают внутрь для лечения острого лимфобластного лейкоза, острого и хронического миелолейкоза. При длительном приеме может вызывать лейкопению, тромбоцитопению, анемию, анорексию, тошноту, рвоту, холестаз и некроз печени. Повышает в крови содержание мочевой кислоты. Противопоказан при подагре, опасна комбинация с аллопуринолом.

Флударабин является фторированным аналогом АМФ. Для проникновения в опухолевые клетки дефосфорилируется 5'-нуклеотидазой, в клетках вновь фосфорилируется. Трифосфат флударабина встраивается в ДНК и РНК и нарушает их структуру. Ингибирует ДНК-полимеразу и другие ферменты синтеза нуклеиновых кислот. Вызывает быструю деструкцию ДНК лимфоцитов. Принимают внутрь и вводят внутривенно при хроническом В-клеточном лимфолейкозе и лимфомах. Помимо типичных для антиметаболитов побочных эффектов возможны аритмия, ХСН, фиброз легких.

Антагонисты пиримидина (аналоги пиримидина)

Антагонисты пиримидина нарушают синтез пиримидиновых нуклеотидов и конкурируют с ними за включение в нуклеиновые кислоты.

Фторурацил в реакциях рибозилирования и фосфорилирования преобразуется в 5-фтор-2'-дезоксидеоксиуридинмонофосфат. Этот активный метаболит ковалентно связывает кофактор тимидилатсинтазы - 5,10-метилентГФ. В опухолевых клетках нарушается синтез специфического нуклеотида ДНК - тимидинтрифосфата. Трифосфат фторурацила встраивается в РНК и вызывает ее деструкцию. Препарат вводят внутривенно, внутриартериально и в полости тела при раке органов желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы, надпочечников, молочной железы, женских и мужских половых органов, злокачественных опухолях головы и шеи. Подавляет кроветворение и иммунитет, повреждает пищеварительную систему, может вызывать экстрапиримидные расстройства, дилатационную кардиомиопатию, алопецию.

Тегафур и капецитабин являются пролекарствами и активируются в опухолевых клетках с образованием фторурацила. Оба средства принимают внутрь при раке молочной железы, желудка, колоректальном раке. Переносятся лучше фторурацила.

Аналог 2'-дезоксидеокситидина **цитарабин** фосфорилируется в цитозин-арабинозилтрифосфат, включается в растущую цепь ДНК, нарушает ее дальнейшее удлинение и вызывает фрагментацию. Ингибирует ДНК-полимеразу. Ускоряет дифференцировку опухолевых клеток. Вводят подкожно или внутривенно при лейкозах и лимфомах. Вызывает такие же побочные эффекты, как и другие антиметаболиты.

Гемцитабин также является аналогом цитидина, в виде дифосфата ингибирует рибонуклеотидредуктазу, катализирующую образование дезоксирибонуклеотидов для синтеза ДНК, в виде трифосфата встраивается в ДНК и блокирует ее репликацию. Длительно задерживается в опухолевых клетках. Подавляет опухоли во всех фазах клеточного цикла, действует на покоящиеся клетки. Вводят внутривенно при раке легкого, молочной железы, яичника, мочевого пузыря.

противоопухолевые антибиотики **Антрациклины**

Представители антрациклиновых антибиотиков даунорубицин и доксорубицин продуцируются почвенными бактериями: даунорубицин - *Streptomyces coeruleorubidus subsp. rubomycini*, доксорубицин - *Streptomyces peucetius var. caesius*.

В структуре антрациклинов к тетрациклиновому ядру гликозидной связью присоединен необычный сахар - даунозамин. В молекулы включены акцепторы и донаторы электронов - хинон или гидрохинон.

Антрациклины встраиваются (интеркалируют) между азотистыми основаниями двух цепочек ДНК. Нарушают расхождение цепочек и при участии топоизомеразы II¹ вызывают разрывы ДНК в фазах S и G₂. Хинон преобразуется в свободные радикалы, повреждающие белки и мембранные липиды опухолевых клеток.

Антибиотики группы антрациклина вводят внутривенно: **даунорубицин** - при лейкозах, лимфомах, нейробластоме, **доксорубицин** и **эпирубицин** - при раке внутренних органов, саркоме костей и мягких тканей, **митоксантрон** - при лейкозах, раке молочной железы, яичника, предстательной железы, **идарубицин** - при лейкозах и раке молочной железы. Идарубицин также принимают внутрь, он образует активный метаболит идарубицинол.

Антрациклиновые антибиотики вызывают лейкопению и тромбоцитопению, в отдаленные сроки химиотерапии присоединяется анемия. Угнетение кроветворения обусловлено хромосомными aberrациями в клетках костного мозга, сокращением пролиферирующего пула стволовых клеток, торможением секреции эритропоэтина. Серьезной проблемой становится опасность кардиомиопатии вследствие образования свободных радикалов в сердце.

¹ Топоизомераза I вызывает разрыв одной цепи ДНК, топоизомераза II - разрыв и раскручивание двух переплетенных цепей. Оба фермента ковалентно связываются с ДНК, необходимы для репликации ДНК и транскрипции РНК. Топоизомераза II участвует в завершении митоза и создании третичной структуры хроматина.

Свободные радикалы не нейтрализуются, так как в сердце не функционирует каталаза. Эпирубицин и митоксантрон обладают меньшей кардиотоксичностью.

Флеомицины

Водорастворимый гликопептид группы флеомицинов **блеомицин** продуцирует бактерия *Streptomyces verticillus*. Антибиотик содержит в молекуле пирими-диновый хромофор.

Блеомицин связывает двухвалентное железо. Комплекс Fe^{2+} -блеомицин- кислород повышает образование свободных радикалов. Они встраиваются между цепочками ДНК, нарушают ее спиральную структуру и вызывают фрагментацию в фазе G_1 и начале фазы S.

Блеомицин вводят внутривенно и подкожно при лейкозах, раке кожи, пищевода, щитовидной железы, половых органов, саркомах, злокачественной меланоме. При плеврите и асците, осложняющих течение злокачественных опухолей, вливают в полости как склерозирующее средство. Меньше других противоопухолевых средств нарушает кроветворение, но может вызывать патологию легких (каверны, ателектаз, фиброз) и кожи (гиперпигментацию, гиперкератоз, эритему, язвы).

Актиномицины

Первый противоопухолевый антибиотик **дактиномицин** выделили в 1940 г. американские микробиологи З. Ваксман и Г. Вудраф из культуры почвенной бактерии *Streptomyces parvulus*. Дактиномицин представляет собой хромопеп-тид, содержит хромофор - феноксазон.

Феноксазон дактиномицина встраивается между смежной парой оснований гуанин-цитозин в двухцепочечной ДНК. Активирует топоизомеразу II и повышает образование свободных радикалов. Вызывает разрывы ДНК. Нарушает функцию РНК-полимеразы и транскрипцию.

Дактиномицин вливают в вену, не допуская попадания под кожу из-за опасности некроза и воспаления. Применяют при саркомах, хорионкарциноме, злокачественной меланоме, нефробластоме (опухоль Вильмса), нейробластоме. Подавляет кроветворение, повреждает органы пищеварения и кожу.

Антибиотики с алкилирующим действием

Митомицин продуцирует бактерия *Streptomyces caespitosus*. Содержит кольцо митозана с присоединенными азиридиновой и хиноновой группами. В анаэробных условиях опухолевых клеток при участии ферментов или спонтанно хинон восстанавливается с образованием метаболита, алкилирующего гуанин в положении 2N. Нарушает репликацию и вызывает разрывы ДНК.

Митомицин вводят внутривенно при раке легкого, органов пищеварения, молочной железы, половых органов, опухолях головы и шеи. Орошают мочевой пузырь. Дополнительно к типичным побочным эффектам может вызывать сердечную недостаточность, бронхоспазм, фиброз легких, гемолитический уремический синдром (гемолиз, интерстициальная пневмония, гломеруло-нефрит). При инстилляции в мочевой пузырь возможны цистит, частое мочеиспускание, гематурия.

Цитотоксические макролиды (эпотилоны и их аналоги)

Эпотилоны выделены из миксобактерии *Sorangium cellulosum*. **Иксабепилон** представляет собой полусинтетический аналог 16-членного макролида эпотилона В, у которого лактон заменен на модифицированный лактам. В опухолевых клетках связывает β -тубулин микротрубочек и нарушает митозы. Вводят внутривенно при раке молочной железы.

противоопухолевые средства растительного происхождения

Винкаалкалоиды (алкалоиды барвинка)

Противоопухолевое действие оказывают алкалоиды барвинка розового (*Vinca rosea*) **винбластин**, **винкристин** и их полусинтетический аналог **винорел-бин**. В микротрубочках опухолевых клеток они связываются с β -тубулином и нарушают его полимеризацию, тормозят митоз в метафазе. Хромосомы, не прикрепленные к микротрубочкам веретена деления, хаотично располагаются в цитоплазме или группируются в виде звезд и шаров. При нарушении митоза ускоряется гибель опухолевых клеток. Кроме того, винкаалкалоиды ингибируют ДНК-зависимую РНК-полимеразу.

Препараты вводят внутривенно. Винбластин показан при лимфогранулематозе, лимфо- и ретикулосаркоме, раке семенников, молочной железы, нейробластоме. Винкристин применяют для химиотерапии острого лимфо-бластного лейкоза, лимфогранулематоза, лимфом, саркомы костей и

мягких тканей, нефробластомы (опухоли Вильмса), нейробластомы, рака молочной железы, легкого и мочевого пузыря. Винорелбин вводят при раке легкого, молочной железы и яичника.

Микротрубочки не только участвуют в митозе, но и регулируют клеточное движение, фагоцитоз, аксональный транспорт. Нарушение этих процессов лежит в основе побочных эффектов винкаалкалоидов. Они угнетают кроветворение, вызывают синдром неадекватной секреции АДГ и оказывают нейротоксическое действие (в наибольшей степени - винкристин). При случайном попадании растворов под кожу возникают сильная боль, некроз и изъязвление.

Подофиллотоксины

Подофиллотоксин экстрагируют из корня мандрагоры. Это растение американские индейцы и первые колонисты США использовали в качестве рвотного, слабительного и противогельминтного средства. **Этопозид** - полусинтетическое производное подофиллотоксина. Оба средства кратковременно связываются с топоизомеразой II и стабилизируют ее комплекс с ДНК. Нарушают репликацию ДНК в фазах S и G₂.

Подофиллотоксин наносят на кожу при остроконечных кондиломах, он может вызывать гиперемию, боль, изъязвление.

Этопозид вводят внутривенно и принимают внутрь при остром миело-бластном лейкозе, лимфомах, раке легкого, яичника, семенников, желудка, кишечника, саркомах. Побочные эффекты такие же, как у большинства противоопухолевых средств.

Таксаны (таксоиды, алкалоиды тисового дерева)

Таксаны активируют сборку микротрубочек из димеров β -тубулина и препятствуют их деполимеризации в интерфазе. Микротрубочки располагаются в виде пучков, образуют множественные звездчатые сгущения (астеры). Митоз опухолевых клеток прекращается. Резистентность опухолей обусловлена мутацией генов изоформы III β -тубулина. Клетки, резистентные к действию таксанов, проявляют чувствительность к алкалоидам барвинка.

Паклитаксел выделен из коры тиса западного и тиса европейского (род *Taxus*). Он является дитерпеноидным соединением с кольцом таксана в центре молекулы. Вливают внутривенно при раке легкого, молочной железы, яичника. **Доцетаксел** получают из листьев тиса европейского, применяют при этих же заболеваниях, а также при раке желудка, предстательной железы, опухолях головы и шеи.

Таксаны оказывают токсическое влияние на костный мозг, сердце и нервную систему.

Каптеотецины

Иринотекан и его активный метаболит SN-38 ингибируют топоизомеразу I, стабилизируют ковалентную связь этого фермента с ДНК и блокируют ее репликацию в фазе S клеточного цикла. **Топотекан** действует исходной молекулой аналогично иринотекану.

Каптеотецины вводят внутривенно: иринотекан при колоректальном раке, топотекан - при раке легкого, яичника и шейки матки. При лечении ирино-теканом может развиваться острый холинергический синдром (потливость, слюнотечение, сужение зрачков, спазм кишечника).

препараты моноклональных антител

Моноклональные антитела селективно блокируют рецепторы и антигены на опухолевых клетках, бевацизумаб связывает в неактивный комплекс фактор роста эндотелия. Применяют совместно с противоопухолевыми средствами других групп, ритуксимаб комбинируют с радиоактивным изотопом иттрия (Y⁹⁰). Препараты моноклональных антител вводят внутривенно или реже - подкожно. В плазме они подвергаются протеолизу с образованием низкомолекулярных пептидов и аминокислот. Вызывают многочисленные побочные

Таблица 83.3. Противоопухолевые средства - моноклональные антитела

Противоопухолевые средства	Строение	Механизмы действия

Бевацизумаб	Гуманизированное моноклональное антитело к фактору роста эндотелия сосудов	Нарушает связывание фактора роста эндотелия с рецепторами 1-го типа на эндотелии, уменьшает васкуляризацию опухоли, доставку кислорода и питательных веществ
Офатумумаб	Человеческое моноклональное антитело IgG ₁ к мембранному антигену CD20 В-лимфоцитов	Связывается с антигеном CD20 на В-лимфоцитах и при участии клеток вызывает их лизис
Ритуксимаб	Химерное моноклональное антитело IgG ₁ к мембранному антигену CD20 В-лимфоцитов	Связывается с антигеном CD20 на В-лимфоцитах и при участии клеток вызывает их лизис, не взаимодействует с рецептором CD20 на стволовых клетках гемопоэза и плазматических клетках
Панитумумаб	Человеческое моноклональное антитело IgG ₁ к рецептору эпидермального фактора роста	Блокирует на опухолевых клетках рецептор эпидермального фактора, нарушает его аутофосфорилирование и вызывает интернализацию цитоплазмы, тормозит синтез интерлейкина-8, фактора роста эндотелия, белков системы Ras, усиливающих пролиферацию
Пертузумаб Трастузумаб	Гуманизированное моноклональное антитело IgG ₁ к внеклеточному домену II рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа (HER 2)	Блокирует на опухолевых клетках рецептор эпидермального фактора, нарушает передачу пролиферативного сигнала при участии митоген-активирующей протеинкиназы и фосфоинозитид-3-киназы
Трастузумаб эмтанзин	Трастузумаб, конъюгированный с эмтанзином - ингибитором полимеризации β -тубулина	Цитотоксическое действие трастузумаба дополняется нарушением полимеризации β -тубулина микротрубочек и прекращением митоза
Цетуксимаб	Химерное моноклональное антитело IgG ₁ к рецептору эпидермального фактора роста	Блокирует на опухолевых клетках рецептор эпидермального фактора, нарушает передачу пролиферативного сигнала, усиливает цитотоксическое действие химиотерапевтических препаратов на иммунных клеток, тормозит продукцию ангиогенных факторов

эффекты - лихорадку, лейкопению, тромбоцитопению, кашель, бронхоспазм, артериальную гипотензию, тошноту, рвоту, кожную сыпь. Трастузумаб оказывает кардиотоксическое действие, бевацизумаб может вызывать кровотечение или тромбоз, повышает АД, замедляет заживление ран, повреждает толстую кишку. Сведения о моноклональных антителах с противоопухолевым действием приведены в табл. 83.3.

ингибиторы протеинкиназ

Протеинкиназы связаны с рецепторами факторов роста или локализованы в цитоплазме клеток. Они фосфорилируют внутриклеточные белки и регулируют синтез белка, клеточный цикл, пролиферацию и дифференцировку клеток, апоптоз, ангиогенез. Ингибиторы протеинкиназ, нарушая фосфорилирование, тормозят пролиферацию и рост опухолевых клеток и вызывают их апоптоз. Большинство препаратов принимают внутрь. В этой группе выделяют ингибиторы тирозинкиназ и серин/треониновой киназы mTOR.

Ингибиторы тирозинкиназ

Иматиниб уменьшает активность тирозинкиназы, ассоциированной с рецепторами факторов роста клеток гемопоэза, стволовых и тучных клеток. Эффективен при хроническом миелолейкозе и стромальных опухолях желудочно-кишечного тракта.

Руксолитиниб ингибирует Янус-киназы, нарушает фосфорилирование STAT-белков и тормозит экспрессию генов, ответственных за синтез белков для опухолевых клеток. Уменьшает в плазме содержание ФНО α и интерлейкина-6. Применяют при опухолях, зависимых от цитокинов, - миелофиброзе и полицитемии.

Сунитиниб ингибирует больше 80 тирозинкиназ, в том числе связанных с рецепторами факторов роста эндотелия, тромбоцитов, стволовых клеток, колониестимулирующего и глиального

нейротрофического факторов. Применяют при стромальных опухолях желудочно-кишечного тракта, почечно-клеточном раке, нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы.

Ингибиторы серин/треониновой киназы mTOR

Киназа mTOR регулирует рост, пролиферацию и выживаемость клеток.

Темсиролимус и **эверолиму**с в комплексе с внутриклеточным рецепторным FK-связывающим белком-12 нарушают фосфорилирование киназы mTOR и тормозят зависимый от нее синтез белков и факторов трансляции на границе перехода от фазы G₁ к фазе S клеточного цикла. Подавляют гликолиз, ослабляют резистентность опухолевых клеток к гипоксии, нарушают рост сосудов в опухоли. Уменьшают пролиферацию фибробластов стромы. **Темсиролиму**с вливают внутривенно при почечно-клеточном раке и лимфоме.

Эверолиму

с препятствует демиелинизации, образованию аномальных аксонов и дендритов, усилению синаптической передачи в головном мозге.

Принимают внутрь при ассоциированных с туберозным склерозом гиганто-клеточной астроцитоме и эпилепсии.

Ингибиторы протеинкиназ могут оказывать многочисленные побочные эффекты. Они вызывают лейкопению, тромбоцитопению, анемию, инсомнию, периферическую невропатию, спазмы скелетных мышц, судороги, конъюнктивит, сердечную недостаточность, колебания АД, анорексию, стоматит, тошноту, рвоту, диарею, гепатит, панкреатит, отек лица, кожную сыпь.

гормональные средства и антагонисты гормонов

В качестве противоопухолевых средств применяют препараты андрогенов, эстрогенов, гестагенов и их антагонистов. Препараты тестостерона уменьшают продукцию эстрогенов, их вводят внутримышечно при раке молочной железы и яичников. Нестероидное средство **флутамид** тормозит в предстательной железе транспорт тестостерона и дигидротестостерона в ядро клеток и взаимодействие этих андрогенов со стероидзависимыми элементами генов. Подавляет синтез белка в опухолевых клетках предстательной железы. Принимают внутрь. Может вызывать гинекомастию, чувство напряжения в грудной железе, отеки, изредка нарушает потенцию.

Синтетические эстрогенные средства и их антагонисты принимают внутрь при раке молочной железы.

Производное стильбена **тамоксифен** образует изомеры с разной активностью - цис-изомер активирует рецепторы эстрогенов в костях, печени и матке, транс-изомер оказывает антиэстрогенное действие на молочные железы. Тамоксифен замедляет резорбцию костей, уменьшает в плазме содержание общего холестерина, ЛПНП и липопротеина (а), вызывает гиперплазию эндометрия, но тормозит пролиферацию клеток опухоли молочной железы. Эффективность терапии возрастает, если в клетках опухоли присутствуют рецепторы эстрогенов и прогестерона. Среди побочных эффектов - приливы, сухость влагалища, катаракта, тошнота. Тамоксифен в 2-3 раза повышает риск рака матки, тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии.

Производное трифенилэтилена **торемифен** активирует рецепторы эстрогенов α и β. Показан для лечения метастазирующего рака молочной железы у женщин в постменопаузе, если опухоль содержит рецепторы эстрогенов.

Летрозол ингибирует изофермент цитохрома P450 ароматазу и тормозит синтез эстрадиола и эстрона из андрогенов надпочечников. Не нарушает продукцию альдостерона и гидрокортизона. Назначают при гормонозависимом раке молочной железы в постменопаузальном периоде. Побочное действие: вагинальное кровотечение, депрессия, повышение уровня общего холестерина в плазме, приливы, повышение АД, анорексия, тошнота, рвота, диарея, потливость, алопеция, кожная сыпь, боль в суставах, костях и мышцах. Возможно развитие остеопороза, но риск переломов не повышается.

Медроксипрогестерон тормозит секрецию ФСГ, ЛГ и АКТГ передней долей гипофиза, тестостерона клетками Лейдига семенников, нарушает пре-

вращение андрогенов в эстрогены и препятствует овуляции. В больших дозах оказывает глюкокортикоидное действие. Принимают внутрь и вводят внутримышечно в форме суспензии. При

приеме внутрь создает терапевтическую концентрацию в плазме через 10 дней. После внутримышечной инъекции медленно, в течение 4-20 дней, поступает в плазму. Может вызывать бесплодие, нерегулярные маточные кровотечения, тромбоз артерий и вен, головную боль, эйфорию или депрессию, сонливость, галакторею, синдром Кушинга, остео-пороз, ухудшает течение сахарного диабета, увеличивает количество лейкоцитов и тромбоцитов в крови. У детей, рожденных на фоне приема медроксипро-гестерона, повышен риск развития гипотрофии.

Синтетические аналоги гонадолиберина **гозерелин** и **лейпрорелин** при однократном применении повышают продукцию половых гормонов, при длительном введении тормозят секрецию ЛГ и зависимое от этого гонадотропина выделение тестостерона, дигидротестостерона и эстрадиола. Концентрация тестостерона снижается до кастрационного уровня, содержание эстрогенов - до уровня, характерного для постменопаузы. Вводят подкожно при раке молочной и предстательной железы.

Препараты глюкокортикоидов преднизолон, дексаметазон и триамци-нолон оказывают цитотоксическое влияние на лимфоциты. Их применяют в комплексной терапии острых лейкозов у детей, а также при лимфогранулематозе, хроническом лимфолейкозе, лимфосаркоме у взрослых. Дексаметазон уменьшает отек верхнего средостения, головного и спинного мозга при лучевой терапии.

препараты цитокинов

В механизме противоопухолевого действия рекомбинантных **интерферонов альфа-2а и альфа-2б** имеют значение прямое антипролиферативное влияние и иммуномодулирующий эффект. В опухолевых клетках интерфероны тормозят синтез РНК и белка, препятствуют активации рецепторов факторов роста, ускоряют дифференцировку, нарушают рост сосудов и метастазирование. Интерфероны активируют цитотоксические Т-лимфоциты, естественные киллеры и макрофаги. Интерферон альфа-2а вводят подкожно или внутримышечно при лейкозах, лимфомах, миеломной болезни, почечно-клеточном раке, злокачественной меланоме, саркоме Капоши у больных СПИДом. Интерферон альфа-2б вводят подкожно при лейкозах, лимфомах, метастатическом раке почки, карциноидных опухолях, вливают внутривенно при злокачественной меланоме. Препараты интерферонов уменьшают резистентность опухолевых клеток ко многим химиотерапевтическим средствам, ослабляют их иммуноде-прессивное влияние и другие побочные эффекты.

препараты ферментов

В нормальных клетках из аспарагиновой кислоты образуется ее амид - L-аспарагин, необходимый для синтеза белка. В лимфобластах при остром

лейкозе L-аспарагин не образуется, клетки поглощают его из крови. **Аспара-гиназа** катализирует гидролиз циркулирующего аспарагина до аспарагиновой кислоты и аммиака и лишает опухоли L-аспарагина.

Аспарагиназу вводят внутримышечно и внутривенно для терапии острого лимфобластного лейкоза, лимфосаркомы и ретикулосаркомы. Она оказывает умеренное токсическое влияние на костный мозг и желудочно-кишечный тракт, но вызывает у 5-20% больных аллергические реакции, при повторном введении возможен анафилактический шок. Аспарагиназа может нарушать синтез белка в нормальных клетках, что сопровождается дефицитом альбуминов, инсулина, факторов свертывания V (проакцелерин), VII (про-конвертин, аутопротромбин I), VIII (антигемофильный глобулин), IX (фактор Кристмаса, компонент плазменного тромбопластина), противосвертывающих протеинов C и S, антитромбина III, иммунных факторов. Иногда при терапии развивается панкреатит. Аспарагиназа в редких случаях может вызывать кому вследствие интенсивного образования аммиака из L-аспарагина.

другие противоопухолевые средства

Леналидомид подавляет секрецию активированными мононуклеарными клетками провоспалительных цитокинов - ФНОα, интерлейкинов-1β, -6, -12, липополисахаридов. Повышает продукцию противовоспалительного интерлейкина-10. Усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов, стимулирует синтез интерлейкина-2 и интерферона γ. Увеличивает цитотоксическую активность естественных киллеров. Тормозит продукцию фактора роста эндотелия и васкуляризацию опухоли. Принимают внутрь при множественной миеломе. Побочное действие: нейтропения, тромбоцитопения,

анемия, одышка, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, судороги, мышечная слабость, запор или диарея, кожная сыпь.

Леналидомид является структурным аналогом талидомида, поэтому оказывает выраженное тератогенное действие. При лечении леналидомидом женщины и мужчины должны неукоснительно соблюдать правила контрацепции.

Гидроксикарбамид представляет собой мочевины с гидроксилем при одной аминогруппе. Ингибирует рибонуклеотидредуктазу, нарушает восстановление рибонуклеотидов в дезоксирибонуклеотиды и синтез ДНК в фазе S клеточного цикла, подавляет деление клеток. Повышает чувствительность опухолей к лучевой терапии.

Гидроксикарбамид принимают внутрь при хроническом миелолейкозе, полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, злокачественной меланоме, для увеличения радиочувствительности опухолей матки, головы и шеи. Оказывает токсическое действие на кроветворение и пищеварительный тракт.

Производное метилгидразина **прокарбазин** нарушает перенос метильных радикалов от метионина на транспортную РНК, подавляет синтез ДНК, РНК и белков в фазе S. Метаболит прокарбазина перекись водорода вызывает

плотную спирализацию ДНК и затрудняет транскрипцию. Прокарбазин, ингибируя МАО, увеличивает содержание норадреналина в адренергических синапсах.

Прокарбазин принимают внутрь при лимфогранулематозе, лимфомах, раке легкого, опухолях головного мозга. Может вызывать лейкопению, тромбоцитопению, гемолитическую анемию, кровотечение, периферическую невропатию, судороги, манию, галлюцинации, гастроинтестинальные проблемы, холестаз, гематурию, дерматит. Повышает АД.

Митотан по химической структуре похож на инсектицид ДДТ [трихлор-метилди(п-хлорфенил)метан]. Селективно подавляет секреторную функцию коркового слоя надпочечников как в норме, так и при опухолевом росте. Не разрушает клетки. Уменьшает в крови содержание кортикостероидов и их метаболитов. Принимают внутрь при неоперабельном раке коры надпочечников и его метастазах. Ослабляет проявления синдрома Кушинга. При лечении может развиваться недостаточность надпочечников, что потребует заместительной терапии.

тестовые задания

1. Метаболиты алкилирующих средств в клетках опухолей:

- 1) устанавливают ковалентную связь с азотистыми основаниями ДНК;
- 2) нарушают полимеризацию β -тубулина в микротрубочках;
- 3) вызывают сшивки и разрывы в молекуле ДНК;
- 4) стабилизируют комплекс топоизомеразы II с ДНК.

2. Метотрексат в клетках опухолей:

- 1) активируется после присоединения остатков глутаминовой кислоты;
- 2) ингибирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу;
- 3) в активной форме ингибирует дигидрофолатредуктазу;
- 4) уменьшает активность тимидилатсинтазы, синтез тимидина и пуриновых оснований;
- 5) нарушает полимеризацию β -тубулина в микротрубочках.

3. Меркаптопурин в клетках опухолей:

- 1) превращается в активные метаболиты;
- 2) нарушает синтез пуриновых оснований для включения в ДНК и РНК;
- 3) нарушает синтез пиримидиновых оснований для включения в ДНК и РНК;

- 4) препятствует деполимеризации микротрубочек в интерфазе.
- 4. Фторурацил в опухолевых клетках:
 - 1) преобразуется в свободные радикалы;
 - 2) ковалентно связывает 5,10-метиленТГФ;
 - 3) нарушает синтез тимидиндифосфата для включения в ДНК;
 - 4) вызывает сшивки и разрывы в молекуле ДНК.
- 5. Антрациклиновые антибиотики в опухолевых клетках:
 - 1) встраиваются между азотистыми основаниями двух цепочек ДНК;
 - 2) вызывают разрывы ДНК при участии топоизомеразы II;
 - 3) нарушают восстановление фолиевой кислоты в ТГФ;
 - 4) стимулируют образование свободных радикалов;
 - 5) нарушают синтез азотистых оснований для включения в ДНК и РНК.
- 6. Винкаалкалоиды в опухолевых клетках:
 - 1) преобразуются в свободные радикалы;
 - 2) связываются с β -тубулином и нарушают его полимеризацию в микротрубочках;
 - 3) тормозят митоз в метафазе;
 - 4) ингибируют топоизомеразу II.
- 7. Препараты моноклональных антител:
 - 1) получают методом генной инженерии;
 - 2) блокируют рецепторы и антигены на клетках опухолей;
 - 3) вызывают разрывы ДНК в клетках опухолей;
 - 4) в плазме подвергаются протеолизу с образованием низкомолекулярных пептидов и аминокислот;
 - 5) не оказывают иммунодепрессивное действие.

Раздел X МЕРЫ ПОМОЩИ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ АНТИДОТЫ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ

Острые отравления могут вызывать лекарственные средства, пестициды, продукты промышленного производства, яды растительного и животного происхождения. Среди лекарственных средств наиболее часто токсическое действие оказывают ингибиторы холинэстеразы, м-холиноблокаторы, этанол, анальгетики, снотворные, психотропные средства, клонидин, антисептики. Меры помощи при отравлениях различаются в зависимости от механизма действия и пути введения токсического соединения. При тяжелых отравлениях помощь начинают с реанимационных мероприятий, направленных на поддержание жизненно важных функций, - дыхания и кровообращения. Одновременно препятствуют резорбтивному действию яда, ускоряют его выведение из организма, применяют антидоты (от греч. *antidotos* - данный против чего-либо).

создание барьеров на пути всасывания токсических веществ

При интоксикации веществами, принятыми внутрь, вызывают рвоту механическим раздражением задней стенки глотки или приемом концентрированных растворов натрия хлорида или натрия сульфата. Рвота недопустима при отравлениях крепкими кислотами, едкой щелочью, солями тяжелых

металлов, йодом и другими прижигающими веществами из-за опасности разрыва поврежденных пищевода и желудка.

Эффективной и безопасной мерой помощи является промывание желудка. Для промывания применяют теплую воду, изотонический раствор натрия хлорида и антидоты - физический антагонист активированный уголь, химические антагонисты калия перманганат, натрия тиосульфат, слабые кислоты (уксусную, лимонную). Химические антагонисты применяют в растворах с низкой концентрацией. Промывание повторяют каждые 3-4 ч до возможно полного очищения желудка.

Из кишечника яд удаляют с помощью активированного угля, других адсорбентов и солевых слабительных средств магния сульфата или натрия сульфата. С кожных покровов и доступных слизистых оболочек яд смывают проточной холодной водой. При ингаляционном отравлении пострадавшего выносят на свежий воздух или надевают на него противогаз.

При подкожном и внутримышечном введении токсического вещества вокруг места инъекции вводят сосудосуживающий α , β -адреномиметик эпинефрин.

На область инъекции накладывают пузырь со льдом. Используют жгут, чтобы уменьшить поступление яда в системный кровоток.

нейтрализация токсических веществ в крови и органах

Для превращения токсических веществ в безопасные соединения применяют антидоты. Чаще всего это химические антагонисты. При отравлении тяжелыми металлами, мышьяком и сердечными гликозидами внутримышечно вводят димеркаптопропансульфонат натрия. В его молекулу включены две сульфгидрильные группы, связывающие металлы, мышьяк и лактоновое кольцо сердечных гликозидов. Для преобразования денатурирующего белка молекулярного йода в нетоксичный йодид внутривенно вливают натрия тиосульфат. Этот же антидот нейтрализует цианид в тетратиоцианат. Сугаммадекс связывает антидеполяризующий миорелаксант рокурония бромид.

ускорение выведения токсических веществ из организма

Выведение токсических веществ ускоряют с помощью форсированного диуреза, гемодиализа, перитонеального диализа, гемосорбции и плазмафереза.

Форсированный диурез ускоряет выведение циркулирующих в крови ядов, не связанных с белками, липидами и форменными элементами. Сначала внутривенно вливают гипертонические растворы глюкозы* или осмотический диуретик маннитол. Затем для поддержания баланса электролитов вводят изотонический раствор, содержащий натрия, калия, кальция хлориды, магния сульфат. Каждые 3-4 ч внутривенно вводят сильнодействующее мочегонное средство фуросемид. Продолжительность форсированного диуреза составляет от нескольких часов до нескольких суток.

К растворам для форсированного диуреза добавляют вещества, алкализир-ующие или ацидифицирующие мочу. При кислой реакции первичной мочи диссоциируют нейтральные молекулы слабых оснований, в щелочной среде - молекулы слабых кислот. Ионы не растворяются в липидах мембраны нефро-цитов и не реабсорбируются.

Форсированный диурез противопоказан при почечной недостаточности в стадии анурии, отравлении нефротоксическими ядами, сердечно-сосудистой недостаточности, перикардите, тромбозе сосудов, опасности отека легких и головного мозга, внутричерепной гематоме, портальной гипертензии.

При гемодиализе водорастворимые, не связанные с белками токсические вещества удаляют из крови диффузией через искусственную полупроницаемую мембрану. С одной стороны мембраны находится кровь пациента, с другой - диализирующий раствор. Гемодиализ не проводят при низком АД.

Для перитонеального диализа в брюшную полость вводят диализирующую жидкость, фильтрующей мембраной служит брюшина пациента. При отравлении соединениями группы кислот диализирующий раствор должен иметь щелочную реакцию, при отравлении веществами со свойствами оснований

раствор подкисляют. Диализат из брюшной полости периодически сливают и заменяют новым. Обмен повторяют 4-5 раз.

Гемосорбция позволяет очищать кровь от гидрофобных токсических веществ - барбитуратов, производных бензодиазеина, ФОВ. Устройство для гемосорбции представляет собой колонку, заполненную активированным углем или другим сорбентом. Колонку с помощью экстракорпорального контура подсоединяют к сосудам пациента. Кровь повторно пропускают через сорбент. При гемосорбции может снижаться АД, появляются озноб и кровоточивость. Нельзя исключить риск воздушной эмболии и эмболии сорбентом.

При плазмаферезе удаленную порцию крови центрифугированием разделяют на плазму и форменные элементы. Плазму, содержащую токсические вещества, заменяют донорской или раствором альбумина человека, клетки возвращают в кровь пациента.

поддержание функций организма

Для терапии отравлений наряду с физическими и химическими антагонистами применяют физиологические неконкурентные и конкурентные антагонисты. При отравлении мускарином и ингибиторами холинэстеразы эффективен м-холиноблокатор атропин и, напротив, токсическое действие м-холиноблокаторов устраняют с помощью ингибитора холинэстеразы нео-стигмина метилсульфата. Конкурентным антагонистом морфина и его аналогов является налоксон, снотворных и анксиолитиков группы бензодиазепа-на - флумазенил, антикоагулянтов непрямого действия - менадиона натрия бисульфит .

Большое значение в терапии отравлений имеет поддержание дыхания, АД, работы сердца и почек, кислотно-основного и водно-электролитного баланса крови, активация антитоксической функции печени, устранение отека головного мозга, судорог, болевого синдрома. При шоке внутривенно вливают препараты глюкокортикоидов. Введение лекарственных средств сочетают с немедикаментозными реанимационными мероприятиями.

тестовые задания

1. Химические антагонисты лекарственных средств - это:

- 1) атропин;
- 2) неостигмина метилсульфат;
- 3) димеркаптопропансульфонат натрия;
- 4) калия перманганат;
- 5) натрия тиосульфат.

2. Конкурентные антагонисты лекарственных средств - это:

- 1) неостигмина метилсульфат;
- 2) налоксон;
- 3) натрия тиосульфат;
- 4) флумазенил;
- 5) менадиона натрия бисульфит.

3. Натрия гидрокарбонат ускоряет экскрецию с мочой:

- 1) этанола;
- 2) атропина;
- 3) ацетилсалициловой кислоты;
- 4) морфина;
- 5) фенобарбитала.

4. Физиологические антагонисты при отравлении мухомором - это:

- 1) атропин;
 - 2) калия перманганат;
 - 3) налоксон;
 - 4) диазепам.
5. Опасность гликозидной интоксикации увеличивают:
- 1) калия и магния аспарагинат;
 - 2) метопролол;
 - 3) кальция хлорид;
 - 4) эпинефрин;
 - 5) ацетазоламид.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЬ

Больные, получающие лечение в стационаре, нередко принимают одновременно 6-8 лекарственных средств, амбулаторные больные - 4-5. Это лекарственные средства для лечения основного заболевания, его осложнений, коморбидной патологии, витаминные средства, иммуностимуляторы, а также корректоры побочных эффектов фармакотерапии. Комбинированная фармакотерапия является неременным условием успешного лечения артериальной гипертензии, ВИЧ-инфекции, злокачественных опухолей, ее широко применяют в анестезиологии. При приеме 5 лекарственных средств риск лекарственного взаимодействия составляет около 50%, после добавления еще одного препарата он возрастает на 12%. С 2008 г. стало обязательным включение информации о лекарственном взаимодействии в инструкции на лекарственные средства.

При приеме такого большого количества лекарственных средств создается опасность полипрагмазии (от греч. *poly, polys* - многих, *pragma* - действие) - одновременного и в большинстве случаев необоснованного назначения множества препаратов без учета их совместимости.

Различают фармацевтическую и фармакологическую несовместимость. Фармацевтическая несовместимость обусловлена физико-химическим взаимодействием лекарственных средств в лекарственных формах. Возможны инактивация, выпадение осадков, расслоение, опалесценция, изменение цвета, образование гигроскопических смесей (табл. 85.1). Лекарственные средства теряют

Таблица 85.1. Примеры фармацевтической несовместимости

Взаимодействующие лекарственные средства		Механизм несовместимости
Эпинефрин, фенилэфрин, эфедрин	Антибиотики групп пенициллина и цефалоспорины	Инактивация антибиотиков
Аминофиллин	Бензилпенициллин, стрептомицин, гентамицин, тетрациклин	Инактивация антибиотиков аминофиллином
Цианокобаламин	Тиамин, рибофлавин, пиридоксин, никотиновая, фолиевая и аскорбиновая кислоты	Инактивация витаминов цианокобаламина
Гепарин натрия	Гидрокортизон, стрептомицин, канамицин, гентамицин	Образование осадка в растворе

Антибиотики группы пенициллина	Канамидин, гентамицин, линко-мицин	Образование осадка в ра
Рацементол	Камфора	Образование гигроскопи

активность в результате химических реакций, изменения pH среды, агрессивного действия металлов. С помощью рациональных технологических приемов указанные процессы можно предотвратить. Например, для улучшения условий растворения необходимо заменить растворитель или увеличить его количество, отсыревания удастся избежать подбором упаковки, непроницаемой для влаги.

Фармакологическая несовместимость (относительная, абсолютная) развивается в процессе взаимодействия лекарственных средств с биологическими системами организма, характеризуется изменениями фармакокинетики и фармакодинамики. Относительную несовместимость лекарственных средств преодолевают вариацией доз, путей введения, частоты и времени назначения, интервалов между приемами. Она обусловлена фармакокинетическим взаимодействием и случаями синергизма. Абсолютная фармакологическая несовместимость не подвергается коррекции, обусловлена физиологическим антагонизмом и повышением токсичности. Чаще всего нежелательные взаимодействия развиваются при применении антикоагулянтов непрямого действия, синтетических сахароснижающих средств, теofilлина (аминофиллина), противоэпилептических средств, антидепрессантов, антипсихотических средств, цитостатиков.

фармакокинетическая несовместимость

Фармакокинетическая несовместимость возникает при нарушении всасывания, распределения, депонирования, биотрансформации и экскреции одного лекарственного средства под влиянием другого. В области циторепторов изменяется концентрация лекарственных средств, что сопровождается изменением фармакологического эффекта.

Несовместимость при всасывании

Большинство лекарственных средств всасывается простой диффузией по концентрационному градиенту в виде липофильных нейтральных молекул. Биодоступность лекарственных средств группы слабых кислот возрастает в кислой среде, слабых оснований - в щелочной. Лекарственные средства всасываются преимущественно в тонкой кишке. Поверхность ее слизистой оболочки достигает 200 м² благодаря наличию крист, крипт и микроворсинок.

Лекарственные средства взаимодействуют в процессе всасывания при одновременном приеме или когда интервал между приемами составляет менее 2 ч. Интервал, превышающий 4 ч, взаимодействие исключает. Другие условия для взаимодействия при всасывании: период полужизни лекарственных средств менее 12 ч и развитие терапевтического эффекта только после достижения максимальной концентрации. Далее приведены примеры фармакокинетической несовместимости при всасывании.

► Изменение pH среды, из которой происходит всасывание. • Лекарственные средства, вызывающие сдвиг реакции в щелочную сторону (препараты антацидов, м-холиноблокаторы, блокаторы H₂-рецепторов и ингибиторы протонного насоса):

- уменьшают всасывание лекарственных средств группы слабых кислот (вальпроевой кислоты, ацетилсалициловой кислоты, диклофе-

нака, ибупрофена, гидрохлоротиазида, индапамида, фуросемида, варфарина, глибенкламида, сульфаниламидов, кетоконазола, пенициллинов, цефалоспоринов, тетрациклина); - повышают всасывание лекарственных средств группы слабых оснований (алкалоидов, β-адреноблокаторов, анксиолитиков, антигистаминных средств).

• Лекарственные средства, вызывающие сдвиг реакции в кислую сторону (аскорбиновая, ацетилсалициловая кислоты), уменьшают всасывание лекарственных средств группы слабых оснований и способствуют всасыванию слабых кислот.

Изменение интенсивности перистальтики кишечника.

- Лекарственные средства, ускоряющие перистальтику кишечника (ингибиторы холинэстеразы, метоклопрамид, домперидон, солевые слабительные средства, эритромицин), сокращают контакт полярных, медленно всасывающихся лекарственных средств - парацетамола, дигоксина, прокаинамида, тетрациклина - со слизистой оболочкой и уменьшают их поступление в кровь (интенсивность перистальтики не отражается на всасывании липофильных неполярных лекарственных средств, например, доксициклина).

- Лекарственные средства, ослабляющие перистальтику кишечника (м-холиноблокаторы, хлорпромазин, тиоридазин, амитриптилин, морфин и аналогичные опиоидные анальгетики, лоперамид), повышают биодоступность полярных лекарственных средств; способствуют длительному контакту НПВС со слизистой оболочкой желудка, что повышает риск ulcerогенного эффекта.

Образование нерастворимых, не всасывающихся комплексов лекарственных средств.

- Активированный уголь адсорбирует в желудке и кишечнике многие лекарственные средства.

- Кальций, магний, алюминий и железо, входящие в состав лекарственных средств, образуют хелатные комплексы с НПВС, тетрациклином, хлорамфениколом, антибиотиками групп пенициллина, цефалоспори-на, сульфаниламидами, фторхинолонами.

Изменение активности гликопротеина Р.

- Индукторы гликопротеина Р (морфин, глюкокортикоиды, ретиноиды, рифампицин, биологически активные вещества зверобоя продырявленного, травы и клевера лугового) повышают выброс дигоксина, дек-саметазона, ловастатина, лоперамида, фексофенадина, рифампицина, эритромицина из энтероцитов в просвет кишечника и уменьшают их всасывание.

- Ингибиторы гликопротеина Р (верапамил, спиронолактон, тамоксифен, циклоспорин, макролиды, кетоконазол, флуконазол, ингибиторы протеазы ВИЧ, биологически активные вещества шелковицы белой, барбариса обыкновенного, лимонника китайского, плодов) препятствуют удалению указанных лекарственных средств из энтероцитов и повышают всасывание.

► Нарушение enteroгепатической циркуляции лекарственных средств.

- Антибиотики широкого противомикробного спектра, ингибируя бактериальную β -глюкуронидазу кишечника, укорачивают действие противозачаточных средств, содержащих эстрогены и гестагены (эти стероиды конъюгируют с глюкуроновой кислотой в печени, затем глю-курониды выделяются с желчью в кишечник, где гидролизуются под влиянием β -глюкуронидазы, затем эстрогены и гестагены повторно всасываются в кровь).

► Повреждение слизистой оболочки кишечника.

- Цитостатики (циклофосфамид, винкристин, прокарбазин) нарушают регенерацию кишечного эпителия и тормозят всасывание дигоксина.

- Полимиксин В и тетрациклин уменьшают поступление в кровь фолие-вой кислоты, цианокобаламина, препаратов железа.

► Уменьшение всасывания лекарственных средств вследствие сужения сосудов.

- α -Адреномиметики (норэпинефрин, фенилэфрин, нафазолин, ксило-метазолин), α , β -адреномиметики (эпинефрин), адреномиметики непрямого действия (эфедрин) препятствуют развитию нежелательных резорбтивных эффектов местных анестетиков.

Несовместимость при распределении и депонировании

Конкуренция лекарственных средств за связь с белками плазмы. В плазме лекарственные средства транспортируются в форме депо с белками. Слабые кислоты взаимодействуют с альбуминами, слабые основания - с кислым α_1 -гликопротеином и липопротеинами. Связанная с белками фракция не оказывает фармакологического действия и возмещает удаленные из циркуляции молекулы активной свободной фракции.

Вытеснение лекарственного средства из связи с белками плазмы имеет клинически значимые последствия при следующих условиях:

- ▶ связанная фракция больше 90%;
- ▶ объем распределения незначительный, не превышает 35 л;
- ▶ время максимального вытеснения менее 30 мин;
- ▶ лекарственное средство в низкой концентрации оказывает сильное фармакологическое действие с малой терапевтической широтой.

Более чем на 90% с белками плазмы связываются пропранолол, фенитоин, хлорпромазин, трициклические антидепрессанты, фуросемид, НПВС, глибенкламид, сульфадиметоксин. Даже небольшое вытеснение этих лекарств из связи с белками может значительно повышать свободную фракцию. При большом объеме распределения лекарственное средство поступает в межклеточную жидкость и клетки, концентрация его свободной фракции изменяется мало. Медленное вытеснение позволяет лекарственному средству включиться в реакции биотрансформации и удалиться из организма. Лекарственные средства, вызывающие фармакокинетическую несовместимость вследствие конкуренции за связь с белками плазмы, перечислены в табл. 85.2.

Таблица 85.2. Лекарственные средства, вызывающие фармакокинетическую несовместимость вследствие конкуренции за связь с белками плазмы

Лекарственные средства, для которых взаимодействие на уровне связи с белками имеет клиническое значение	Лекарственные средства, для которых взаимодействие на уровне значений
Вальпроевая кислота, варфарин, гли-бенкламид, диазепам, карбамазепин, кетопрофен, метотрексат, фенитоин, цефтриаксон	Амитриптилин, бупренорфин, буторфанол, верапа-мил, галоперидол, лидокаин, метилпреднизолон, мидазолам, пропранолол, фентанил, х

Противомикробные сульфаниламиды могут вытеснять из комплекса с альбуминами плазмы противодиабетическое средство - производное сульфо-нилмочевины глибенкламид с опасностью гипогликемии. Ацетилсалициловая кислота вытесняет варфарин, что может вызывать кровотечение.

Изменение проницаемости клеточных мембран. Препараты инсулина повышают проницаемость мембран клеток для глюкозы и ионов калия. Препараты глюкокортикоидов уменьшают диффузию многих лекарственных средств через капиллярную стенку. Кофеин и аминофиллин повышают при менинго-кокковом менингите проницаемость ГЭБ для препаратов пенициллина.

Расширение области распространения лекарственных средств в органе. Анти-агреганты и низкомолекулярные кровезаменители восстанавливают кровоток в капиллярах, что облегчает транспорт лекарственных средств к клеткам, удаленным от центральных артерий.

β_2 -Адреномиметики расширяют мелкие бронхи и способствуют поступлению в них других бронхорасширяющих средств (ипратропия бромида, тиотропия бромида), глюкокортикоидов (беклометазона, будесонида), местных анестетиков, антибиотиков.

Ингибирование гликопротеина Р. Блокатор кальциевых каналов верапамил и иммунодепрессант циклоспорин, уменьшая активность гликопротеина Р в ГЭБ, задерживают удаление из головного мозга противорвотного средства домперидона. Это создает опасность экстрапирамидных побочных эффектов.

Несовместимость при биотрансформации

В реакциях биотрансформации образуются метаболиты, более полярные, чем исходные лекарственные средства. Полярные метаболиты плохо растворяются в липидах, но хорошо растворяются в воде, меньше подвергаются реабсорбции в почечных канальцах и энтерогепатической циркуляции. Эндобиотики изменяются под влиянием специфических ферментов, осуществляющих метаболизм их эндогенных прототипов. Ксенобиотики используют для метаболизма ферменты с

малой субстратной специфичностью, например, окисляются при участии изоферментов цитохрома P450 и конъюгируют с глюкуроновой кислотой.

При биотрансформации не только изменяются химическое строение и эффекты лекарственных средств, но и сами лекарства оказывают значительное влияние на активность ферментов их метаболизма. Индукторы в 3-4 раза ускоряют биотрансформацию, а ингибиторы ее замедляют. В настоящее время

Таблица 85.3. Индукторы и ингибиторы изоферментов цитохрома P450

Изоферменты цитохрома P450	Лекарственные средства - индукторы	Лекарственные средства - ингибиторы
2C9	Фенобарбитал, фенитоин	Антидепрессанты, нестероидные противовоспалительные, флувастатин, сульфаметоксазол, кетоконазол
2C19	Фенобарбитал, фенитоин, при-мидон, рифампицин	Имипрамин, флувоксамин, омепразол
2D6	Фенобарбитал, фенитоин, рифампицин	Антидепрессанты, тиоридазин, галоперидол
3A4	Фенитоин, фенобарбитал, при-мидон, карбамазепин, окскарбазепин, глюкокортикоиды, спироно-лактон, рифампицин, пиоглиапон, гиперфорин зверобоя	Антидепрессанты, амиодарон, омепразол, эритромицин, норфлоксацин, ципрофлоксацин, клотримазол, метронидазол

известны более 300 лекарственных средств со свойствами индукторов. Как правило, это липофильные вещества с длительным периодом полужизни - противоэpileптические средства (фенитоин, фенобарбитал, бензо-барбитал, карбамазепин), анксиолитики, глюкокортикоиды, антибиотики (гризеофульвин, рифампицин). Индукторы повышают синтез определенных изоферментов цитохрома P450 (табл. 85.3).

Несовместимость возникает, когда индукторы ускоряют биотрансформацию лекарственных средств, имеющих метаболический клиренс. Известны примеры уменьшения концентрации в плазме и ослабления противосвертывающего эффекта антикоагулянта варфарина у пациентов, получавших в период антикоагулянтного лечения фенобарбитал или рифампицин. На фоне приема индукторов дозу варфарина приходилось значительно повышать для поддержания терапевтической концентрации. После отмены индукторов метаболизм варфарина замедлялся. Необходимо вовремя провести коррекцию дозы этого антикоагулянта, чтобы избежать кровотечения.

Свойствами ингибиторов цитохрома P450 обладают некоторые антидепрессанты, фторхинолоны, противоопухолевые средства, антибиотики хлорамфеникол, эритромицин, кларитромицин. Под влиянием ингибиторов усиливается и удлиняется действие лекарственных средств с метаболическим клиренсом, возможно развитие их токсических эффектов. Ингибиторы изофермента 3A4 увеличивают в 10-20 раз концентрацию ловастатина и симва-статина, в 3-4 раза - аторвастатина. Противогрибковое средство итраконазол вдвое повышает концентрацию и период полужизни аторвастатина. Это создает опасность миопатии с ростом в плазме активности креатинфосфокиназы и развитием почечной недостаточности. Фторхинолоны ципрофлоксацин и в меньшей степени норфлоксацин как ингибиторы изофермента 1A2 увеличивают в 4-5 раз концентрацию теофиллина, что повышает риск развития кардиотоксических эффектов. Сульфаметоксазол замедляет инактивацию варфарина при участии изофермента 2C9 и повышает вероятность кровотечения. Хлорамфеникол потенцирует гипогликемию у больных сахарным диабетом, получающих глибенкламид.

Опасность несовместимости создают также ингибиторы специфических ферментов метаболизма лекарственных средств. Это может стать причиной серьезных побочных эффектов. Ингибиторы холинэстеразы, уменьшая активность бутирилхолинэстеразы, усиливают фармакологические эффекты местных анестетиков (прокаина, тетракаина) и других сложных эфиров. Ингибитор альдегиддегидрогеназы дисульфирам пролонгирует токсическое действие продукта окисления этанола - ацетальдегида. Такой эффект используют для сенсibiliзирующей терапии хронического

алкоголизма. Противоподагрическое средство, ингибитор ксантиноксидазы аллопуринол, нарушает окисление антиметаболитов азатиоприна и меркаптопурина в неактивный продукт - 6-тиомочевую кислоту.

Несовместимость при экскреции

Выведение лекарственных средств с мочой сопровождается развитием фармакокинетической несовместимости, если изменяется реабсорбция из-за сдвига pH первичной мочи или возникает конкуренция за связь с белками-транспортёрами в процессе секреции в проксимальных извитых канальцах.

► Лекарственные средства, ацидифицирующие мочу (аскорбиновая, ацетилсалициловая кислоты в больших дозах):

- повышают в первичной моче количество нейтральных молекул лекарственных средств группы слабых кислот и их реабсорбцию;
- уменьшают в первичной моче количество нейтральных молекул лекарственных средств группы слабых оснований и их реабсорбцию.

► Лекарственные средства, алкализующие мочу (антацидные средства, ацетазоламид) , повышают реабсорбцию слабых оснований и тормозят возврат в кровь лекарственных средств группы слабых кислот.

► Лекарственные средства с высоким аффинитетом к транспортерам органических анионов и катионов нарушают секрецию лекарств с меньшим аффинитетом, что сопровождается повышением концентрации последних в плазме, нередко с развитием токсических эффектов (табл. 85.4).

Таблица 85.4. Ингибиторы канальцевой секреции лекарственных средств

Ингибиторы канальцевой секреции	Лекарственные средства, секреция которых уменьшается
Ацетилсалициловая кислота, индометацин	Гидрохлоротиазид, фуросемид, пенициллины, цефалоспорины, зидовудин
Амиодарон, верапамил, нифедипин	Дигоксин
Мочегонные средства	Лития карбонат
Фуросемид	Аминогликозиды, хлорамфеникол
Нестероидные противовоспалительные средства	Метотрексат
Циклоспорин	Этопозид

фармакодинамическая несовместимость

Фармакодинамическая несовместимость обусловлена взаимодействием лекарственных средств на уровне циторецепторов, метаболических и функциональных систем. При таком взаимодействии возникают синергизм или физиологический антагонизм лекарственных средств.

Несовместимость вследствие синергизма

► Превращение терапевтических эффектов в токсические, превышение предела работоспособности клеток и органов.

- Дигоксин вызывает тяжелую аритмию вплоть до фибрилляции желудочков при внутривенной инъекции хлорида или систематическом приеме мочегонных средств, вызывающих гипокалиемию (ацетазоламида, гидрохлоротиазида), уровень калия в крови меньше изменяют тиазидоподобные и сильнодействующие мочегонные средства.

- Антибиотики широкого противомикробного спектра уменьшают продукцию витамина К кишечной микрофлорой, что усиливает противосвертывающий эффект антикоагулянтов непрямого действия и создает опасность кровотечения.

- β -Адреноблокаторы, подавляя опосредованный β_2 -адренорецепторами гликогенолиз в печени и скелетных мышцах и глюконеогенез в печени, потенцируют гипогликемическое влияние противодиабетических средств.

- Ингибиторы холинэстеразы пролонгируют паралич скелетных мышц, вызываемый деполяризующим миорелаксантом суксаметония йодидом.

► Извращение фармакологических эффектов.

- На фоне действия α -адреноблокаторов α, β -адреномиметик эпинефрин дополнительно понижает АД, поскольку не способен активировать суживающие α -адренорецепторы артерий, оккупированные α -адреноблокаторами, но активирует свободные сосудорасширяющие β_2 -адренорецепторы артерий скелетных мышц.

► Усиление побочных эффектов лекарственных средств.

- При наркозе галотаном средства с β -адреномиметическим эффектом эпинефрин и норэпинефрин, введенные внутривенно для купирования сосудистого коллапса, вызывают тяжелую аритмию. Механизм аритмогенного эффекта - сенсibilизация β_1 -адренорецепторов сердца галотаном.

- β -Адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов сердца (верапамил, дилтиазем) и сердечные гликозиды (дигоксин) взаимно усиливают вызываемое каждой фармакологической группой уменьшение ЧСС и атриовентрикулярной проводимости; особенно угнетение сердца выражено при внутривенном вливании этих лекарственных средств.

- Сильнодействующее мочегонное средство фуросемид, изменяя электролитный состав эндолимфы внутреннего уха, потенцирует ото- и вестибулотоксичность антибиотиков группы аминогликозидов.

- Аминогликозиды, тетрациклины, линкозамиды нарушают кальцийзависимое выделение ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах и пролонгируют паралич дыхательной мускулатуры, вызываемый антидеполяризующими миорелаксантами - блокаторами н-холинорецепторов скелетных мышц пипекурония бромидом, атракурия безилатом и рокурония бромидом.

Несовместимость вследствие физиологического антагонизма лекарственных средств

Бактериостатические антибиотики группы тетрациклина и хлорамфеникол препятствуют делению микробных клеток и ослабляют бактерицидный эффект пенициллинов, цефалоспоринов и карбапенемов, нарушающих полимеризацию пептидогликана в клеточной стенке размножающихся микроорганизмов.

Местные анестетики - эфиры ПАБК (прокаин, тетракаин, бензокаин) ослабляют противомикробное действие сульфаниламидов (антагонистов ПАБК в синтезе фолиевой кислоты).

Препараты леводопы, ошибочно примененные для коррекции паркинсонизма как побочного эффекта антипсихотических средств, не устраняют экстрапирамидных двигательных нарушений, но могут ослаблять антипсихотическое действие.

НПВС - неселективные ингибиторы ЦОГ (особенно индометацин и напроксен) - тормозят синтез веществ с сосудорасширяющим и мочегонным влиянием простаглицина и простаглицина E_2 и препятствуют снижению АД у больных артериальной гипертензией, получающих антигипертензивные средства (не изменяется только действие блокаторов кальциевых каналов). В максимальной степени (на 20-70%) ослабляются гипотензивный и кардиопротективный эффекты иАПФ и блокаторов AT_1 -рецепторов. НПВС усиливают вызываемую иАПФ гиперкалиемию. Тройная комбинация НПВС с мочегонными средствами и иАПФ или блокаторами AT_1 -рецепторов обладает высокой нефротоксичностью. Селективные блокаторы ЦОГ-2 меньше взаимодействуют с антигипертензивными средствами.

Казалось бы, врач ни при каких обстоятельствах не назначит лекарственные средства - конкурентные антагонисты (агонист и антагонист одних и тех же циторецепторов). На самом деле такое происходит.

Известен случай, когда врач скорой помощи ввел больному подкожно атропин для купирования спастической непроходимости кишечника, но при этом развился острый приступ глаукомы. Выяснилось, что больной страдает закрытоугольной глаукомой и поддерживает нормальное внутриглазное давление постоянной ин-стилляцией в глаз пилокарпина. М-холиноблокатор атропин как третичный амин хорошо проникает из плазмы в среды глаза и обладает аффинитетом к M_3 -холинорецепторам, в 1000 раз большим, чем аффинитет пилокарпина. У больного наступила блокада M_3 -холинорецепторов с последующим расширением зрачков, утолщением радужки и ухудшением оттока внутриглазной жидкости через угол передней камеры глаза.

тестовые задания

1. Лекарственные средства взаимодействуют при всасывании, если:

- 1) интервал между их приемом больше 4 ч;
- 2) интервал между их приемом меньше 2 ч;
- 3) для достижения их терапевтического эффекта требуется создание в плазме максимальной концентрации;
- 4) их период полуэлиминации больше 12 ч.

2. Фармакологический эффект при конкуренции лекарственных средств за связь с белками плазмы изменяется, если:

- 1) их связанная фракция больше 90%;
- 2) их связанная фракция составляет 20-30%;
- 3) объем их распределения больше 35 л;
- 4) они обладают небольшой широтой терапевтического действия;
- 5) время максимального вытеснения меньше 30 мин.

3. Клинически значимое взаимодействие в процессе биотрансформации возможно при совместном применении:

- 1) гентамицина и атракурия безилата;
- 2) метронидазола и этанола;
- 3) налоксона и морфина;
- 4) фенobarбитала и варфарина;
- 5) меркаптопурина и аллопуринола.

4. Гипертензивное действие эpineфрина извращается при совместном введении с:

- 1) пропранололом;
- 2) фенилэфрином;
- 3) доксазозином;
- 4) атропином;
- 5) хлорпромазином.

5. Несовместимость бактериостатических антибиотиков с β -лактамными антибиотиками обусловлена:

- 1) влиянием β -лактамных антибиотиков только на микроорганизмы в стадии размножения;
- 2) конкуренцией антибиотиков за связь с ферментами микроорганизмов;
- 3) ускоренным эффлюксом β -лактамных антибиотиков.

эталонные ответы

Раздел 1. Общая фармакология	
1. 3,4, 5	
2. 2, 3,4	
3. 1, 2, 4	
4. 1, 2	
5. 1, 3	
Раздел II. Лекарственные средства, влияющие на афферентную иннервацию	
1. 1, 3, 5	
2. 1, 4, 5	
3. 1, 2, 5	
Раздел III. Синапсотропные (медиаторные) средства	
1. 1, 3, 5	
2. 1, 3, 4	
3. 1, 2, 5	
4. 2, 3, 4	
5. 2, 3, 5	
Раздел IV. Лекарственные средства, влияющие на функции центральной нервной системы	
1. 2, 3, 5	
2. 1, 3, 4	
3. 2, 4	
4. 3, 5	
5. 1, 2, 3	
6. 2, 3,4	

7. 2, 3,4
8. 2, 3,4
Раздел V. Лекарственные средства, влияющие на функции исполнительных органов и систем
1. 1, 3, 4
2. 2, 3, 5
3. 1, 2, 5
4. 2, 4, 5
5. 3, 4
6. 1, 2, 3
7. 1, 3, 5
8. 2, 3, 4

Раздел VI. Лекарственные средства, регулирующие обмен веществ

- 1. 1, 2, 5
- 2. 1, 3
- 3. 1, 2
- 4. 1, 3, 5
- 5. 2, 3, 4
- 6. 1, 3, 4
- 7. 1, 3, 5
- 8. 1, 2, 5
- 9. 1, 2, 4
- 10. 1, 3, 5

Раздел VII. Противовоспалительные, противоподагрические, противоаллергические и иммуностропные средства

- 1. 1, 3, 4 5. 1, 2, 4
- 2. 1, 3, 5 6. 2, 3
- 3. 2, 3, 4 7. 1, 3, 4
- 4. 2, 3, 4 8. 1, 4, 5

Раздел VIII. Противомикробные, противовирусные и противопаразитарные средства

1.	1, 2, 4	9. 2, 3
2.	2, 3, 4	10. 2, 4, 5
3.	1, 3, 4	11. 1, 2, 4
4.	1, 3, 4	12. 1, 3, 4
5.	1, 3, 5	13. 1, 4
6.	1, 3, 4	14. 2, 3, 4
7.	2, 3, 4	15. 2, 3, 5
8.	1, 3, 4	

Раздел IX. Противоопухолевые средства

1. 1, 3 5. 1, 2

2. 1, 3, 4 6. 2, 3

3. 1, 2 7. 1, 2, 4

4. 2, 3

Раздел X. Меры помощи при острых отравлениях

1. 3, 4, 5 4. 1, 4

2. 2, 4, 5 5. 3, 4, 5

3. 3, 5

Раздел XI. Взаимодействие лекарственных средств

1. 2, 3 4. 3, 5

2. 1, 4, 5 5. 1

3. 2, 4, 5

