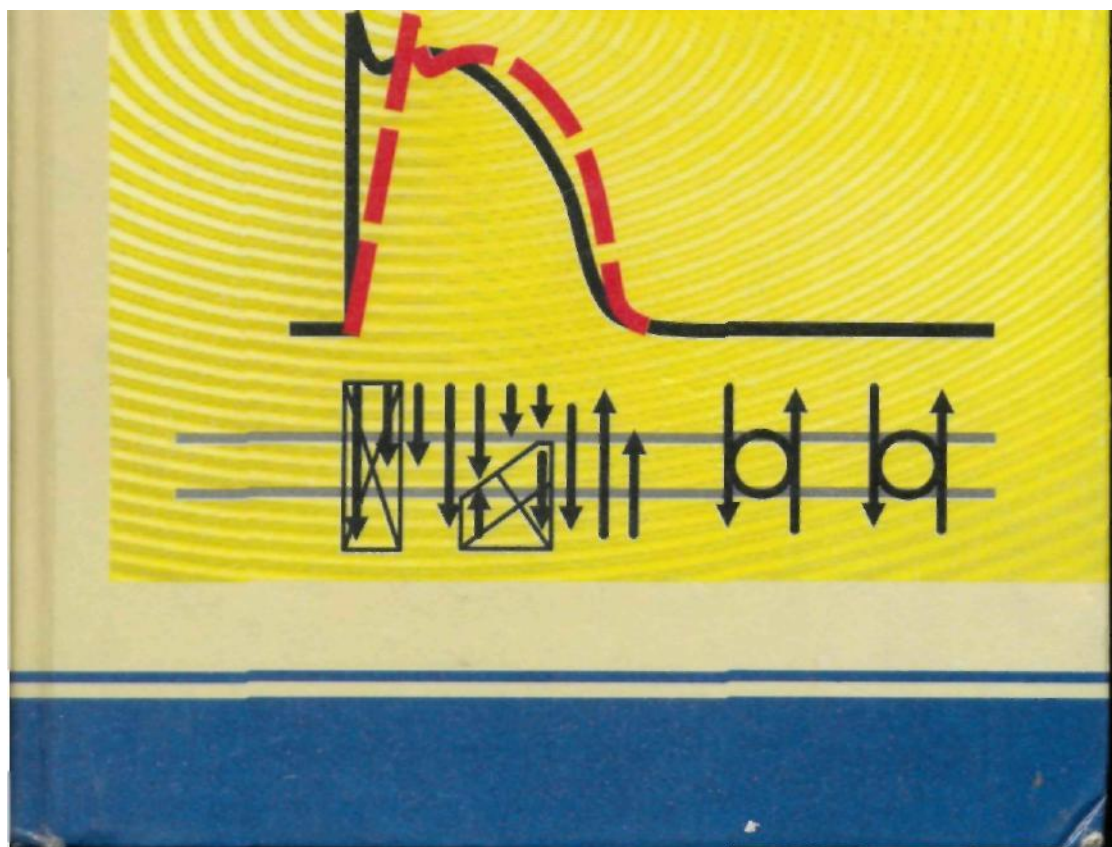


СРЕДНЕЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

С. А. Крыжановский

Клиническая фармакология



С. А. КРЫЖАНОВСКИЙ

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

*Допущено
Министерством образования Российской Федерации
в качестве учебника для студентов
медицинских училищ и колледжей*

УДК 615 ББК
52.8J K 85

Рецензенты:

канд. мед. наук, директор медицинского училища № 17 *Н.А. Сербиновская*;
д-р мед. наук, зав. лабораторией НИИ фармакологии РАМН,
профессор *А. И. Майский*

Крыжановский С. А.

К 85 Клиническая фармакология: Учеб. для студ. сред. мед. учеб. заведений. — М.: Мастерство: Высшая школа, 2001. — 400 с. ISBN 5-294-00057-1 (Мастерство) ISBN 5-06-003898-X (Высшая школа)

Приведены основные положения фармакокинетики и фармакодинамики, данные о взаимодействии лекарственных средств в организме, их побочных эффектах, сформулированы основные критерии оценки эффективности и безопасности назначения лекарственных средств. Большое внимание уделено особенностям применения лекарственных средств женщинами в период беременности и кормящими матерями, детьми и лицами пожилого и старшего возраста. Рассмотрены вопросы частной клинической фармакологии.

Может быть полезен медицинским работникам среднего звена, работающим в области практического здравоохранения.

УДК 615 ББК
52.81

*Оригинал-макет данного издания является собственностью
издательства «Мастерство» и его воспроизведение любым способом
без согласия издательства запрещается*

Учебное издание

Крыжановский Сергей Александрович

Клиническая фармакология

Учебник

Редактор *В. М. Владимирская*

Технический редактор *Е. Ф. Коржуева*

Компьютерная верстка: *Н. В. Протасова*

Корректор *А. П. Сизова*

Диапозитивы предоставлены издательством.

Подписано в печать 27.12.2000. Формат 60х90/16. Гарнитура «Тайме». Печать офсетная. Бумага тип. №2. Усл. печ. л. 25,0. Тираж 30 000 экз. (1-й завод 1 - 8 000 экз.). Заказ №МЗ.

Лицензия ИД № 00520 от 03.12.99. Издательство «Мастерство».

105043, Москва, ул. 8-я Парковая, 25. Тел./факс: (095)165-3230, 367-0798, 305-2387.

Лицензия ЛР № 010146 от 25.12.96. Издательство «Высшая школа».

101430, Москва, ГСП-4, ул. Неглинная, 29/14.

Отпечатано на Саратовском полиграфическом комбинате.

141004, г. Саратов, ул. Чернышевского, 59.

ISBN 5-294-00057-1
ISBN 5-06-003898-X

© Крыжановский С. А., 2001
© Издательство «Мастерство», 2001

ПРЕДИСЛОВИЕ

Подготовка высококвалифицированных медицинских работников среднего звена является одной из основных задач медицинского образования. Это обусловлено тем, что во многих случаях именно от квалификации фельдшера зависят качество и своевременность оказания медицинской помощи. Особенно это касается сельской местности, где фельдшер зачастую заменяет участкового терапевта.

Немаловажную, если не основную, роль в подготовке медицинского персонала среднего звена помимо квалификации преподавательского состава играет качество учебной литературы, поэтому считаю очень важным, что настоящий учебник написан сотрудником ведущего фармакологического учреждения России — Института фармакологии Российской Академии медицинских наук, так как, безусловно, именно академическая наука должна принимать самое активное участие в подготовке медицинских кадров любого уровня.

Фармакология вообще, и клиническая фармакология в частности, является одной из основных составляющих современной терапии, и естественно, что фармакотерапия, занимая ключевое место в системе лечения больного, требует от медицинского работника глубоких знаний этого предмета.

Студентам медицинских училищ необходимо знать основные положения фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств, особенности взаимодействия лекарственных средств между собой и их побочные эффекты, поскольку именно глубокое знание предмета позволяет правильно выбрать лекарственное средство, определить его дозу, схему применения, чтобы избежать осложнений, связанных с его приемом, т.е. проводить рациональную терапию того или иного заболевания.

Учебник, написанный д-ром мед. наук С. А. Крыжановским, является первой и, на мой взгляд, удачной попыткой создания учебника по клинической фармакологии для студентов медицинских училищ. К его достоинствам следует отнести не только лаконичность, доходчивость и доступность систематизированного изложения современных понятий клинической фармакологии, но и четко прослеживаемую взаимосвязь между теорией и практическими аспектами фармакотерапии. Такое подробное изложение тактики фармакотерапии наиболее часто встречающихся в клинике заболеваний дает возможность читателям понять место и роль того

или иного лекарственного средства в дифференцированной терапии конкретного заболевания.

Построение учебника представляется оптимальным для подготовки читателя к углубленному изучению подходов и схем лечения больного при изучении курса терапии, т.е. автор постоянно подчеркивает не только теоретическое, но и практическое значение предмета «Клиническая фармакология».

Считаю, что настоящий учебник будет полезен не только студентам средних медицинских училищ, практикующим фельдшерам, но и в определенной мере студентам высших учебных медицинских заведений.

Академик РАМН и РАЕН,
заслуженный деятель науки Российской Федерации,
руководитель центра неотложной кардиологии НИИ
скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, заведующий
кафедрой терапии неотложных состояний Учебно-
научного Медицинского центра управления делами
Президента РФ, Президент Российского научно-
медицинского общества терапевтов, профессор

А. П. Голиков

ЧАСТЫ
**ОБЩИЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ
ФАРМАКОЛОГИИ**

ГЛАВА 1
**ПРЕДМЕТ, ЗАДАЧИ, ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ,
ТЕРМИНОЛОГИЯ**

Клиническая фармакология как самостоятельная медицинская дисциплина возникла в первой половине XX в. Однако в своем современном виде она начала формироваться лишь с начала 60-х годов, когда стало очевидно, что дальнейшее развитие медицины невозможно без строго дифференцированного, индивидуального подхода к лекарственной терапии каждого больного, а также определения доступных, информативных и надежных способов оценки эффективности и безопасности используемых для его лечения фармакологических средств. Не менее актуален и вопрос создания единого подхода к клинической оценке эффективности новых, ранее не применявшихся в клинике лекарственных средств (ЛС), так как именно во второй половине XX в. начался настоящий «бум» по созданию и внедрению в широкую медицинскую практику принципиально новых высокоэффективных групп ЛС, полный спектр фармакологической активности которых можно было оценить только в клинических условиях. Решение этих вопросов в рамках традиционных медицинских дисциплин уже не представлялось возможным, что способствовало появлению нового и быстро развивающегося направления медицинской науки — клинической фармакологии.

В настоящее время клиническую фармакологию рассматривают как раздел медицинской науки, изучающий вопросы особенностей взаимодействия ЛС с организмом человека. Именно знание клинической фармакологии позволяет медицинскому работнику, приступающему к лечению конкретного больного, правильно ответить самому себе на следующие вопросы:

- должен ли я вообще назначать ЛС этому больному;
- каких изменений с помощью ЛС я хочу достигнуть в состоянии больного;
- на основании каких данных я могу быть уверен в том, что выбранное мной ЛС подходит для решения поставленной задачи;

как я узнаю, что цель применения ЛС достигнута;
каким путем я должен ввести ЛС, чтобы обеспечить его необходимую концентрацию в нужном месте, в нужное время и на необходимый срок;

как я выявлю, оценю и предупрежу больного о возможных вредных эффектах ЛС;

как я узнаю, когда я должен рекомендовать больному прекратить прием ЛС;

уверен ли я в том, что вероятные полезные эффекты ЛС преобладают над его вредным действием, знаю ли я соотношение пользы и риска назначаемой мной терапии.

И только правильное решение этих вопросов позволит провести грамотное и эффективное лечение.

Клиническая фармакология как раздел медицинской науки состоит из нескольких основных разделов, в рамках которых она изучает следующие проблемы:

1. Влияние ЛС на организм больного или здорового человека. Этот раздел клинической фармакологии получил название *фармакодинамика* и включает в себя изучение механизмов действия ЛС, принципы их дозирования, избирательность действия ЛС и т.д.

2. Процессы всасывания, распределения, биотрансформации (пути химических превращений ЛС в организме) и выведения ЛС. Этот раздел называется *фармакокинетика*.

3. Основы генетической чувствительности организма человека к ЛС рассматривает *фармакогенетика*, изучающая влияние наследственных факторов на реализацию фармакологического эффекта ЛС.

4. Побочное действие ЛС.

5. Особенности взаимодействия ЛС между собой, т.е. их совместимость.

6. Особенности влияния различных факторов на фармакологический эффект ЛС. В этом разделе клинической фармакологии изучают особенности фармакодинамики и фармакокинетики ЛС у женщин в период беременности и кормления, лиц пожилого и старческого возраста, детей различного возраста, а также влияние пищи, алкоголя и курения на фармакологический эффект ЛС.

Изучение этих вопросов позволяет клиническим фармакологам составить полное представление об особенностях фармакологии конкретного ЛС и дать подробные рекомендации практическим медицинским работникам о наиболее рациональных, эффективных и безопасных принципах его дифференцированного использования в терапии того или иного заболевания.

В своей повседневной работе клинические фармакологи решают следующие основные задачи:

клинические испытания новых ЛС;

клинические испытания воспроизведенных ЛС;

углубленное клиническое изучение известных ЛС с целью расширения знаний об их механизмах действия и/или переоценке их

места и роли в терапии того или иного заболевания, а также пересмотр или расширение показаний к их применению;

изъятие из клинической практики малоэффективных и/или токсических ЛС;

разработка, исследование и внедрение в широкую клиническую практику новых, более эффективных и безопасных способов и схем применения ЛС;

разработка, исследование и внедрение в широкую клиническую практику новых лекарственных форм уже известных лекарственных препаратов;

выбор ЛС для конкретного больного;

выбор оптимального пути введения ЛС;

выбор наиболее подходящего для данного больного режима, способа введения и лекарственной формы;

предупреждение или устранение побочных эффектов ЛС;

предупреждение нежелательных эффектов, возникающих при совместном назначении ЛС или взаимодействия их с пищей;

обеспечение медицинских работников информацией об особенностях клинической фармакологии конкретных ЛС.

1.1. Принципы классификации лекарственных средств

Бурное развитие фармакологической науки привело к тому, что в настоящее время в медицинской практике используют более 11 000 наименований ЛС. В медицинской литературе даже появились термины «лекарственная лавина», «лекарственные джунгли». Естественно, что без систематизации ЛС, т.е. их классификации, практическим медицинским работникам сложно ориентироваться в этом огромном количестве ЛС и тем более трудно выбрать оптимальный препарат для каждого конкретного больного.

К сожалению, единой, универсальной классификации ЛС не существует. Исторически сложились классификации, предусматривающие разделение ЛС по следующим принципам:

по химическому строению (стероиды, барбитураты, бензодиазепины, гликозиды и т.д.);

по фармакологическому действию (антиаритмики, бронхолитики, вазодилататоры и т.д.);

по механизму действия (угнетающие холинергическую передачу в ЦНС; анорексигенные, т.е. подавляющие аппетит);

центрального действия и т.д.;

по месту приложения эффекта (р-адреноблокаторы, селективные блокаторы кальциевых каналов, агонисты опиоидных рецепторов и т.д.);

по терапевтической направленности действия или по нозологическим формам (для лечения сахарного диабета, артериальной гипертензии, обезболивающие и т.д.).

Однако все эти классификации имеют свои недостатки и не совсем удобны для широкого круга медицинских работников. В силу этого в настоящее время используют так называемые комбинированные классификации ЛС. Это, например:

ЛС для лечения сердечной недостаточности (по нозологическому принципу);

кардиотонические ЛС (*по фармакологическому действию*);

сердечные гликозиды (*по химическому принципу*);

негликозидные кардиотоники (*по химическому принципу*);

стимуляторы β -адренорецепторов (*по месту приложения эффекта*);

стимуляторы глюкагоновых рецепторов миокарда (*по месту приложения эффекта*).

Примером такой комбинированной классификации может служить классификация, приведенная в известных справочниках академика М. Д. Машковского — «Лекарственные средства» или С. А. Крыжановского и М. Б. Вититновой — «Современные лекарственные препараты».

1.2. Принципы наименования ЛС

Каждое ЛС имеет, как правило, три названия или наименования: полное химическое название, обычно не используемое в широкой медицинской практике, а приводимое только в специальных справочных изданиях;

непатентованное международное название, которое утверждается официальными органами здравоохранения и используется в национальных и международных фармакопеях (*фармакопея* — свод нормативно-технических документов, устанавливающих требования к качеству лекарственного средства и носящих характер государственных стандартов);

коммерческое (патентованное), или фирменное, название, которое является собственностью фирмы-изготовителя (ее торговой маркой), т.е. один препарат может иметь неограниченное количество названий (например, анальгетик трамадон — маброн, синтрадон, трамал и т.д.; антагонист ионов кальция нифедипин — коринфар, адалат, фенигидин, кордипин, нифекард и т.д.; витамин В₁₂ цианокобаламин имеет более 100 коммерческих или фирменных названий). Нередко фирмы вводят в название ЛС буквосочетания, определяющие принадлежность препарата к той или иной фирме — «кет», «мак», «тева», «никомед», а также слова или цифры, определяющие особенности лекарственных форм, например, «спрей» — ингаляционная форма; «лонг», «ретард» или «SR» — пролонгированные лекарственные формы; «изокет 20», «изокет 60» и «изокет 120» — цифра после названия препарата указывает на количество действующего вещества в мг, содержащееся в препарате.

Естественно, что ЛС, имеющие в своей основе одно и то же химическое вещество, могут быть названы по его химическому названию. Например, непатентованное международное наименование антагониста ионов кальция нифедипина, имеющего более 40 коммерческих названий, может быть заменено его химическим наименованием 2,6-диметил-4-(2'-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты диметиловый эфир. Однако с практической точки зрения это название ввиду сложности и громоздкости мало приемлемо.

Обычно в медицинской практике используются 2 вида названия ЛС — непатентованное международное и коммерческое. Как правило, на упаковке крупными буквами указано коммерческое, а мелкими буквами — непатентованное название. Однако при выписывании рецепта желательно использовать непатентованное название ЛС. Это связано с тем, что в аптеке по рецепту, выписанному с использованием непатентованного названия, аптечный работник имеет возможность выдать пациенту соответствующий препарат, выпущенный любой фирмой, производящей это ЛС. Если же рецепт будет выписан с использованием коммерческого названия препарата и больному выдадут тот же препарат, но под другим коммерческим названием, у пациента может сложиться мнение, что он получил не то лекарство, которое ему выписано.

1.3. Терминология

Как и любой раздел медицинской науки, клиническая фармакология имеет свою специальную терминологию, без знания которой изучение этого предмета представляется достаточно сложным. Кроме того, знание этой терминологии необходимо медицинскому работнику для правильного понимания информационных материалов, посвященных описанию конкретных ЛС, с которыми он сталкивается в своей повседневной работе. Поэтому ниже приводится основная терминология, используемая в клинической фармакологии.

Биологически активное вещество — вещество, способное оказывать влияние на биологические процессы в организме.

Эндогенное биологически активное вещество — вырабатывающееся в организме вещество, оказывающее влияние на биологические процессы в организме.

Экзогенное биологически активное вещество — синтезированное вне организма вещество, которое может влиять на биологические процессы в организме. Например, экзогенный аналог эндогенного биологически активного вещества (синтезированное вне организма вещество, по механизму действия аналогичное вырабатываемому в организме биологически активному веществу).

Ксенобиотик — чужеродное для организма химическое вещество.

Фармакологическое средство — вещество (или смесь веществ) с установленной фармакологической активностью, являющееся объектом клинических испытаний. К фармакологическим средствам относятся зарубежные ЛС, не разрешенные уполномоченными органами к применению в стране.

Лекарственное средство (лекарство, медицинский препарат) — это фармакологическое средство, разрешенное к применению уполномоченными органами страны с целью лечения, предупреждения или диагностики заболевания.

Лекарственный препарат — ЛС в виде определенной лекарственной формы.

Лекарственная форма — удобное для применения состояние ЛС, при котором достигается необходимый лечебный эффект.

Капли — жидкая лекарственная форма для наружного, перорального или в/в применения в количестве, дозируемом каплями.

Капля — единица измерения объема жидкости (лекарственного препарата). Согласно стандартам, принятым международной организацией стандартизации (ISO), объем одной капли дистиллированной воды при температуре 20°C равен 50 мкл, т.е. 1 мл жидкости содержит 20 капель. Однако при дозировании жидких ЛС для приема per os следует учитывать, что в зависимости от химических особенностей жидкости объем капель может существенно меняться. Так, например, в 1 мл раствора кордиамина содержится 30 капель, настойки ландыша — 44 капли, 1%-го раствора нитроглицерина — 52 капли, настойки валерианы на 40%-м растворе спирта — 59 капель и т.д. Следует учитывать и тот факт, что диаметр выходного отверстия капельницы в системах для переливания крови и кровозаменителей, выпущенных разными фирмами-изготовителями, может незначительно варьироваться, что влияет на объем капли.

Действующее вещество (активное начало) — компонент или компоненты лекарственных или фармакологических средств, оказывающие терапевтическое, профилактическое или диагностическое действие.

Вспомогательные вещества — дополнительные вещества, необходимые для приготовления препарата в готовой лекарственной форме (сахар, мел, стабилизаторы).

Плацебо (пустышка) — индифферентное (неактивное) вещество, по внешнему виду и вкусу имитирующее то или иное лекарственное средство. В клинической фармакологии плацебо используют при проведении клинических испытаний новых ЛС. Одной группе пациентов назначают исследуемый препарат, а другой — плацебо и сравнивают эффект, полученный при лечении. При этом все пациенты уверены в том, что им назначено новое эффективное ЛС, т.е. плацебо используется для того, чтобы выявить истинную фармакологическую активность препарата, а не психотерапевтический эффект от приема нового эффективного ЛС.

Комбинированное лекарственное средство — ЛС, которое содержит в одной лекарственной форме более одного действующего вещества в фиксированных дозировках.

Галеновые препараты — ЛС, представляющие собой различные извлечения из лекарственных растений для применения внутрь и/или наружно.

Наркотическое лекарственное средство — ЛС, утвержденное уполномоченными на то органами как наркотическое.

Срок годности — утвержденное законодательным органом на основании специальных исследований время хранения ЛС, в течение которого оно сохраняет свои физико-химические, микробиологические и терапевтические свойства.

Стабильность — способность ЛС сохранять свои физико-химические и микробиологические свойства в течение определенного времени с момента их выпуска.

Биодоступность — полнота и скорость всасывания ЛС, которые характеризуются количеством действующего вещества, поступающего в системное кровообращение или место действия после применения его в соответствующей лекарственной форме.

Биоэквивалентность — равенство биодоступности (в допустимых пределах) одних и тех же ЛС, выпущенных различными фирмами.

Биофаза — участок непосредственного взаимодействия ЛС с мембраной клеток или внутриклеточных структур.

Стационарная концентрация — состояние насыщения, т.е. такое состояние, когда количество всосавшегося ЛС равно количеству выведенного препарата, вследствие чего поддерживается постоянная средняя концентрация ЛС в плазме крови.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) — фармакокинетический термин, характеризующий, время, в течение которого концентрация ЛС в тканях, в частности плазме крови, уменьшается в 2 раза. В реальной ситуации за один период полувыведения выводится 50 % ЛС, за 2 периода полувыведения — 75 %, за 3 периода — 90 % ЛС. Например, если больному ввели 10 мг препарата, то за первый период полувыведения из организма выводится 5 мг, за второй — 7,5 мг, а за третий — 9 мг. Период полувыведения служит для определения времени, за которое в плазме крови будет достигнута стационарная концентрация лекарственного средства при его систематическом приеме. Как правило, стационарная концентрация достигается за 5—7 периодов полувыведения. Кроме того, исходя из периода полувыведения, определяют кратность его приема. Так, например, если период полувыведения препарата равен 2—3 ч, кратность его приема составляет 4—6 ч, т.е. препарат следует принимать каждые 4—6 ч и т.д.

Константа элиминации ($K_{э}$) — процент снижения концентрации ЛС в плазме крови в единицу времени, что характеризует скорость освобождения крови от ЛС.

Клиренс (CI) — условный объем плазмы крови, освобождающийся от ЛС за единицу времени (выражается в мл/мин). Например, почечный клиренс ЛС определяется путем деления количества ЛС, выделенного с мочой, на концентрацию ЛС в плазме крови.

Доза — количество ЛС, выраженное в весовых, объемных или в условных биологических или радиоактивных единицах.

Минимальная (пороговая) терапевтическая доза — минимальная доза ЛС, оказывающая терапевтическое действие.

Средняя терапевтическая доза — доза ЛС, оказывающая терапевтическое действие у большинства пациентов. Как правило, средняя терапевтическая доза составляет $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ максимальной терапевтической дозы.

Максимальная терапевтическая доза — максимальная доза ЛС, которую можно назначать пациенту без вреда для его здоровья.

Токсическая доза — доза, при назначении которой ЛС оказывает повреждающее действие на организм больного.

Высшая разовая доза — максимальная доза ЛС, которую можно назначать пациенту однократно без вреда для его здоровья.

Высшая суточная доза — максимальная доза ЛС, которую можно назначить пациенту в течение суток без вреда для его здоровья.

Курсовая доза — среднее суммарное количество ЛС, необходимое для лечения какой-либо патологии.

Ударная (болюсная) доза — как правило, высшая разовая доза, которую назначают больному для того, чтобы создать максимальную концентрацию ЛС в плазме крови или органе-мишени.

Доза максимально переносимая — наибольшая доза ЛС, назначение которой пациенту не вызывает его гибели, хотя и сопровождается симптомами отравления организма.

Доза летальная — доза ЛС, вызывающая смертельный исход.

Привыкание — понижение реакции организма на повторный курс применения ЛС.

Резистентность — устойчивость патологического процесса к патогенетической фармакотерапии. Например, резистентные аритмии — нарушения ритма сердца, не поддающиеся лечению традиционными антиаритмическими ЛС.

Рефрактерность — исходная нечувствительность пациента к ЛС. Рефрактерность может быть истинной и мнимой. *Истинная рефрактерность* — абсолютная неэффективность ЛС у больного при его хорошей биодоступности, позволяющей добиться высоких терапевтических концентраций препарата в плазме крови. *Мнимая рефрактерность* — неэффективность ЛС, обусловленная либо использованием недостаточной дозы препарата, либо использованием лекарственной формы ЛС с низкой биодоступностью, вследствие чего не достигается терапевтическая концентрация препарата в плазме крови.

Тахифилаксия — резкое (одномоментное) снижение фармакологического эффекта при повторном применении препарата в течение

короткого времени, например, при повторном введении эфедрина (через 5—15 мин) прессорная реакция (подъем артериального давления) по сравнению с первоначальной резко снижается.

Гипореактивность — обычная реакция больного на ЛС при назначении его в максимальных дозах.

Гиперчувствительность — повышенная реакция больного на ЛС при назначении препарата в обычной дозе.

Гиперреактивность — обычная реакция больного на ЛС при назначении крайне низкой дозы препарата.

Побочное действие — действие ЛС, не служащее терапевтическим целям (безвредное или наносящее вред), которое проявляется при назначении лекарств в терапевтических дозах и реализуется наряду с их основным действием.

Пристрастие (лекарственная зависимость) — непреодолимое стремление к приему ЛС.

Токсичность — действие ЛС, наносящее вред организму больного, которое может выражаться в расстройстве физиологической функции и/или нарушениями морфологии органов.

Мутагенность — токсичность ЛС, характеризующаяся способностью вызывать изменения генетического аппарата, приводящие к передаче по наследству измененных свойств.

Тератогенность — токсичность ЛС, характеризующаяся способностью оказывать повреждающее действие на плод.

Онкогенность — токсичность ЛС, характеризующаяся способностью вызывать раковые заболевания.

1.4. Виды фармакотерапии

Фармакологические ЛС могут применяться медицинскими работниками для разных целей: профилактики, лечения и диагностики заболеваний. Различают 7 основных видов или направлений фармакотерапии.

Этиотропная фармакотерапия направлена на устранение причины болезни. Например, назначение пациенту, заболевшему менингитом, антибиотиков подавляет жизнедеятельность микроорганизмов, вызвавших этот патологический процесс, т.е. устраняет причину болезни.

Патогенетическая фармакотерапия способствует устранению и/или ограничению патологического процесса, вызвавшего заболевание. Подавляющее большинство ЛС, применяемых в настоящее время в клинике, используется именно для патогенетической фармакотерапии заболеваний. Например, при лечении бронхиальной астмы применение ЛС, в частности, кетотифена, тормозящих высвобождение гистамина и других медиаторов аллергии и воспаления, позволяет предотвратить патохимическую фазу аллергической реакции немедленного типа, т.е. устраняет один из

патогенетических механизмов, лежащих в основе развития приступа бронхиальной астмы.

Заместительная фармакотерапия проводится с целью возмещения дефицита естественных (эндогенных — вырабатываемых в организме) биологически активных веществ. В этом случае ЛС, используемые для заместительной терапии, не воздействуют на патогенетическое звено заболевания, т.е. не устраняют причину болезни, а лишь восполняют нехватку эндогенных биологически активных веществ. Например, при первичной недостаточности надпочечников — болезни Аддисона — нарушается выработка корой надпочечников гормонов, в частности, *глюкокортикостероидов*. Назначение при этой патологии экзогенного (синтезированного не в организме) глюкокортикостероида преднизолона позволяет восполнить дефицит эндогенного глюкокортикостероида. На этом же принципе основана заместительная фармакотерапия инсулинзависимого сахарного диабета. Заместительная терапия может быть использована для восполнения дефицита экзогенных веществ. Например, при недостаточном поступлении с пищей витамина С (аскорбиновой кислоты) развивается авитаминоз С (скорбут, цинга). Назначение в этих случаях препаратов и/или пищевых продуктов с высоким содержанием витамина С позволяет восполнить его нехватку в организме.

Симптоматическая фармакотерапия направлена на устранение или ограничение отдельных проявлений заболевания. Например, назначение анальгетиков при зубной боли не устраняет патологический процесс в пульпе зуба, но устраняет его симптомы, или же назначение антацидных ЛС при язвенной болезни желудка не влияет на патологический процесс, но купирует сопутствующий ему болевой синдром. Однако в некоторых случаях симптоматическая терапия может оказывать влияние на течение основного патологического процесса. Например, адекватное обезболивание при переломах крупных трубчатых костей, в частности, бедренной кости, *позволяет предотвратить развитие шока и т.д.*

Паллиативная фармакотерапия имеет своей целью облегчить страдания инкурабельных (неизлечимых) больных. Например, назначение наркотических анальгетиков при неоперабельных онкологических заболеваниях.

Профилактическое применение ЛС проводится для предупреждения возникновения заболевания. Например, вакцинация детей коклюшно-дифтерийно-столбнячной адсорбированной вакциной (АКДС) или использование противовирусного препарата ремантадина с целью профилактики гриппа и т.д.

Применение ЛС с диагностической целью используется, чтобы диагностировать какое-либо заболевание. Например, для диагностики стенокардии напряжения — выявление взаимосвязи между болевым синдромом и объективными признаками коронарной недостаточности. Ангинозный приступ провоцируют внут-

ривенным введением препарата дипиридамол, который вызывает развитие синдрома коронарного обкрадывания. Таково же применение препарата пентагастрина (синтетического аналога гормона пищеварительного тракта гастрина) при диагностике секреторной и кислотообразующей функции желудка) и т.д. Существуют ЛС, которые используются исключительно для проведения диагностических процедур. Например, рентгеноконтрастные препараты (триомбраст, омонипак, пропилйодон и др.) широко используются в клинике при диагностике различных патологических процессов.

ГЛАВА 2

ФАРМАКОДИНАМИКА

Фармакодинамика — это один из основных разделов фармакологии, изучающий особенности действия ЛС на организм. В рамках клинической фармакодинамики изучаются механизмы, лежащие в основе действия ЛС и обуславливающие как их терапевтические, так и их побочные эффекты. Знание особенностей механизмов действия ЛС позволяет не только определить место и роль конкретных ЛС в дифференцированной терапии того или иного заболевания, но и дать рекомендации по применению препаратов в зависимости от особенностей возраста и пола пациента, характера и течения заболевания, сопутствующей патологии и т.д.

2.1. Механизмы действия лекарственных средств

Как правило, механизм действия ЛС связан с его способностью взаимодействовать с клетками органа и/или внутриклеточными структурами (митохондрии, лизосомы, саркоплазматический ретикулум и т.д.), ферментами, нуклеиновыми кислотами и рядом других внутри- или внеклеточных биологических субстратов. В зависимости от места приложения ЛС реакция организма на препарат может быть *системной* (генерализованной) или реализоваться на уровне отдельных органов и тканей организма, т.е. ЛС будет оказывать *органоспецифичное* действие. Например, адреналин вызывает изменение тонуса сосудов и бронхов, учащение сердечных сокращений, подъем артериального давления (АД), понижает тонус и ослабляет перистальтику кишечника, повышает тонус матки, повышает уровень сахара в крови, т.е. оказывает на организм генерализованное, системное действие, тогда как многие ЛС, например, мочегонные, слабительные, бронхолитики и т.д., реализуют свой терапевтический эффект на уровне отдельных органов и систем.

В зависимости от способа применения и особенностей всасывания лекарств в кровь выделяют *местное* и *резорбтивное* действие ЛС. Так, например, лидокаин в виде аэрозоля, используемый в педиатрии для поверхностной анестезии, практически не всасывается в кровь, т.е. оказывает местное действие. Тот же лидокаин, введенный в/м, всасывается (резорбируется) в кровь и реализует свои эффекты на уровне проводящей системы сердца.

В свою очередь, резорбтивное действие может быть обусловлено *прямым* или *опосредованным* (непрямым) влиянием ЛС на эффекторный орган. Например, ингибитор фосфодиэстеразы теofilлин расслабляет бронхи, непосредственно влияя на их гладкую мускулатуру, а β_2 -адреностимулятор сальбутамол понижает тонус бронхов путем стимуляции β_2 -адренорецепторов бронхиального дерева, т.е. *действует опосредованно*. Как вариант опосредованного действия ЛС рассматривают *рефлекторное действие*, т.е. взаимодействие ЛС с окончаниями чувствительных нервов. Таким образом действуют, например, горчичники.

Действие ЛС может быть как *обратимым*, так и *необратимым*. Большинство ЛС оказывает на организм обратимое действие. Так, например, периферический вазодилатор нитропруссид натрия или ганглиоблокатор ультракороткого действия арфонад понижают АД только во время их введения. После прекращения инфузии препаратов уровень АД восстанавливается, т.е. препараты оказывают на организм обратимое действие. Необратимое действие оказывают ЛС, вызывающие деструкцию клеток и тканей организма. Так, например, действуют цитостатики, разрушающие раковые клетки. Следует подчеркнуть, что токсическое действие большинства ЛС, как правило, необратимо.

С практической точки зрения эффекты ЛС необходимо подразделять на *главные* и *побочные*. Действие ЛС, благодаря которому достигается терапевтический эффект, рассматривается как *главное*, а все остальные — как *побочные*. Вместе с тем, в зависимости от целей терапии *главный* и *побочный* эффекты ЛС могут меняться местами.

Например:

при лечении ишемической болезни сердца (ИБС) или артериальной гипертензии *главным* эффектом неселективного β -адреноблокатора пропранолола будет его влияние на сократительный статус сердечной мышцы, а *его влияние* на тонус матки — *побочным* эффектом препарата, тогда как при использовании пропранолола для возбуждения родовой деятельности у женщин с тяжелой формой позднего токсикоза во время беременности, протекающей на фоне гипертензии, его способность повышать тонус матки будет являться *главным* эффектом препарата, а влияние на сердечную мышцу — *побочным*, но *желательным* эффектом препарата, так как помимо стимуляции родовой деятельности пропранолол снижает уровень АД;

при переломе бедра главным эффектом морфина будет купирование болевого синдрома, а побочным, нежелательным — угнетение дыхания; а при отеке легких главным эффектом морфина будет угнетение активности дыхательного центра, а обезболивающее действие станет побочным эффектом препарата.

Важнейшими характеристиками действия ЛС являются также время действия препарата, быстрота наступления эффекта, его сила и продолжительность. Характеризуя время действия препарата, выделяют *латентный период*, *период максимального действия*, *время удержания эффекта* и *время последодействия*.

Латентный период действия ЛС — это время, которое проходит от момента приема ЛС до начала его терапевтического действия. Чем короче латентный период, тем быстрее препарат начинает действовать. Естественно, что ЛС, используемые в ургентной (неотложной) терапии, например, в условиях скорой помощи, должны иметь короткий латентный период действия, исчисляемый несколькими секундами или минутами. Так действуют кардиотонический препарат допамин, антиаритмик IV класса лидокаин, антиангинальный препарат нитроглицерин, в то время как ряд ЛС, используемых для лечения хронических заболеваний, имеют латентный период действия, исчисляемый днями (калийсберегающий мочегонный препарат спиронолактон и др.) и даже иногда месяцами (например, золотосодержащий препарат кризанол, применяемый для лечения ревматоидного артрита и т.д.).

Период максимального действия ЛС — это время, в течение которого в максимальной мере проявляется терапевтический эффект препарата.

Время удержания эффекта является важной временной характеристикой действия ЛС, так как именно этот показатель определяет количество и длительность приема препарата и связан с особенностями фармакокинетики ЛС.

Время последодействия ЛС — это время после прекращения приема ЛС, в течение которого в организме сохраняются функциональные изменения, вызванные действием препарата.

Быстрота, сила и продолжительность действия ЛС зависят от многих факторов, среди которых можно выделить 2 основных.

Во-первых, быстрота и сила наступления эффекта ЛС зависит от скорости введения и количества ЛС, взаимодействующего с органами-мишенями. Классическим примером этого являются особенности действия мочегонного препарата фуросемида: при в/в струйном введении 40 мг препарата его мочегонный эффект реализуется достаточно быстро (в течение 5—20 мин), но, если ту же дозу препарата ввести в/в капельно, то его эффект будет крайне незначительным. Такая же закономерность прослеживается между дозой и интенсивностью действия фуросемида — увеличение дозы в диапазоне от 20 до 400 мг сопровождается дозозависимым усилением его мочегонного эффекта. Однако увеличение дозы препарата не всегда приво-

дит к увеличению интенсивности эффекта. Например, увеличение дозы органических нитратов (нитроглицерин), принятых сублингвально, не приводит к усилению их антиангинального эффекта.

Во-вторых, быстрота и сила эффекта ЛС во многом зависят от функционального состояния или всего организма, или органов-мишеней. Если функциональное состояние сохранено, то назначением адекватных доз ЛС, как правило, достигается нужный терапевтический эффект. В тех случаях, когда функциональное состояние организма или органов-мишеней в результате патологического процесса резко нарушено, то реакция на ЛС может уменьшиться, отсутствовать или быть извращена. Например, тот же фуросемид, введенный в/в, при низких цифрах АД практически не оказывает диуретического действия; назначение сердечных гликозидов пациентам с гипокалиемией не только не улучшает функциональное состояние сердечной мышцы и не нормализует сердечный ритм, а напротив, может вызвать развитие аритмий, угрожающих жизни больного.

Как правило, терапевтическое и побочное (токсическое) действие ЛС обусловлено особенностями их превращения в организме, местом приложения эффекта и характером ответа органов-мишеней. Исходя из этого, выделяют 4 основных принципиально возможных механизма действия ЛС: 1) прямое химическое взаимодействие; 2) физико-химическое воздействие на мембраны клеток; 3) действие на специфические ферменты; 4) действие на специфические рецепторы.

Прямое химическое взаимодействие. Это достаточно редкий механизм действия ЛС, суть которого заключается в том, что ЛС непосредственно взаимодействует с молекулами или ионами, образующимися в норме или при патологических состояниях в организме. Таким механизмом действия обладает, например, препарат унитиол, относящийся к группе антидотов, т.е. противоядий. В случае отравления тиоловыми ядами, в том числе солями тяжелых металлов (соли мышьяка, ртути, хрома и т.д.), унитиол вступает с ними в прямую химическую реакцию, в результате чего образуются нетоксичные комплексы, которые выводятся из организма с мочой. Таким образом действуют и антациды, вступающие в прямое химическое взаимодействие с соляной кислотой, понижая кислотность желудочного сока.

Физико-химическое воздействие на мембраны клеток. Хорошо известно, что изменение трансмембранного потенциала нервных и мышечных клеток, т.е. их электрофизиологическая активность, обеспечивает функционирование основных жизнеобеспечивающих систем организма. В основе этих электрофизиологических процессов лежит движение через клеточную мембрану ионов Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^- и т.д.

Механизм действия ряда ЛС связан с их способностью изменять или блокировать трансмембранный ионный ток, т.е. изменять фи-

зико-химические свойства мембран мышечных и/или нервных клеток. Таким образом действуют многие антиаритмические препараты, ЛС для местной анестезии, противосудорожные препараты и т.д. Так, например, антиаритмик IA класса новокаинамид, блокируя быстрые Na^+ -каналы, расположенные на мембранах сердечных клеток, препятствует току через них ионов Na^+ , т.е. изменяет электрофизиологические свойства клеток, расположенных в очаге эктопии (*очаг эктопии* — патологический очаг в сердечной мышце, генерирующий аномальные сердечные сокращения, т.е. нарушения ритма) и, тем самым, нормализует сердечный ритм.

Действие на специфические ферменты. В основе механизма действия относительно небольшой группы ЛС лежит их способность влиять на активность различных ферментов. ЛС, усиливающие активность ферментов, называются *индукторами ферментов*. Так действует, например, снотворный и противосудорожный препарат фенobarбитал, усиливающий активность микросомальных ферментов печени. Подробно значение этого эффекта будет рассмотрено в следующей главе (см. стр. 70).

Лекарственные средства, угнетающие активность ферментов, называются *ингибиторами ферментов*. Например, антихолинэстеразные препараты (галантамин, прозерин, физостигмин и др.) угнетают активность фермента ацетилхолинэстеразы, гидролизующего (разлагающего) ацетилхолин, способствуют его накоплению в организме, следствием чего является повышение тонуса парасимпатической нервной системы (развитие брадикардии, понижение АД, усиление секреции потовых, слюнных, бронхиальных и пищеварительных желез, усиление моторики ЖКТ, усиление тонуса мочевого и желчного пузыря, сужение зрачка и т.д.). В организме ацетилхолинэстераза разрушает медиатор (передатчик) возбуждения в парасимпатической нервной системе — ацетилхолин.

Действие через специфические рецепторы. В процессе эволюции в организме человека выработались специальные высокоспецифичные биологически активные вещества и специальные высокоспецифичные клеточные структуры, которые, взаимодействуя друг с другом, обеспечивают стабильный гомеостаз (*гомеостаз* — это физиологический процесс, обеспечивающий постоянство внутренней среды организма, т.е. терморегуляции, обмена веществ, pH крови, артериального давления и т.д., в условиях динамически изменяющейся окружающей среды). Под воздействием внешних или внутренних факторов происходит взаимодействие этих специфических биологически активных веществ со специфическими клеточными структурами, в результате чего изменяются функции тех или иных органов или тканей организма.

Эти высокоспецифичные вещества получили название *медиаторов* (или передатчиков). В настоящее время выделяют большое количество биологически активных веществ, способных выступать в качестве медиаторов. Наиболее широко известны такие медиаторы, как

ацетилхолин, вызывающий активацию парасимпатической нервной системы, и катехоламины (норадреналин и адреналин), активирующие симпатическую нервную систему. Впрочем, медиаторы могут оказывать не только возбуждающее, но и тормозящее воздействие. Примером тормозного медиатора может служить гамма-аминомасляная кислота, регулирующая процессы торможения в ЦНС.

Специфические клеточные образования, с которыми взаимодействуют медиаторы, называются *рецепторами*. Рецепторы обладают высокой специфичностью к определенным медиаторам. Так, например, адреналин может активировать только α - и β -адренорецепторы, а гамма-аминомасляная кислота реализует свои эффекты только через ГАМК-рецепторы. Однако с рецепторами реагируют не только эндогенные (вырабатываемые в организме) медиаторы, но и ЛС. Впервые к такому выводу пришел в 1905 г. известный физиолог Д.Ланглей (J.N.Langley), который считал, что причиной действия ЛС является его интеракция (взаимодействие) со специфической для него «рецептивной субстанцией» — рецептором. В настоящее время известно огромное число рецепторов, и именно взаимодействуя с рецепторами, реализует свои эффекты подавляющее большинство ЛС.

Изучение особенностей взаимодействия ЛС с рецепторами позволяет достаточно полно понять молекулярные основы механизма действия ЛС. Например, знания о строении конкретного рецептора позволяют решить вопрос, будет ли ЛС в силу своей химической структуры взаимодействовать с этим рецептором и какие модификации в химической структуре ЛС следует произвести, чтобы усилить или уменьшить его сродство к данному рецептору и тем самым изменить фармакологические свойства ЛС. Количество рецепторов, с которыми взаимодействует конкретное ЛС, во многом может лимитировать (ограничивать) фармакологический эффект препарата. В тех случаях, когда в органах или тканях находится большое число рецепторов, взаимодействующих с данным ЛС, есть все основания предполагать, что препарат окажет существенное влияние на функцию органа и, наоборот, если количество рецепторов, взаимодействующих с ЛС, невелико, то, следовательно, и его фармакологический эффект в отношении данного органа будет незначительным.

С точки зрения клеточной топографии рецепторы можно разделить на мембранные, т.е. расположенные на клеточной мембране (например, α - и β -адренореактивные рецепторы); цитозольные, расположенные внутри клетки (например, рецепторы для стероидных гормонов); ядерные рецепторы, которые расположены на мембране ядра клетки, и, как правило, реагируют на ЛС вторично (после того, как ЛС провзаимодействовало с мембранными или цитозольными рецепторами).

Строение рецепторов достаточно сложно. В большинстве своем рецепторы являются белковыми макромолекулами, содержащи-

ми в своем составе липиды (жиры), нуклеотиды (фосфорные производные пуринов), гликозиды (производные Сахаров, связанные с O_2), сиаловые кислоты.

Схематичное изображение (3-адренорецептора приведено на рис. 1. (3-адреностимулятор взаимодействует с «узнающей» частью (3-адренорецептора (P), расположенной на наружной поверхности клеточной мембраны, в результате чего активируются встроенные в мембрану информационные белки ($Иб$), активирующие фермент аденилатциклазу ($Ац$), который, с одной стороны, стимулирует образование циклического аденозинмонофосфата ($цАМФ$), а с другой — тормозит образование циклического гуанидинмонофосфата из гуанидинтрифосфата ($ГТФ$); $цАМФ$ является пусковым механизмом целого ряда внутриклеточных реакций, например расслабления гладких мышц.

Ранее полагали, что ЛС или медиаторы взаимодействуют с рецепторами по типу «ключ и замок», т.е. рецептор имеет такую структуру, которая позволяет ЛС или медиатору находить «свой» рецептор, соединяться с ним и как бы «включать» и «выключать» его. Однако с развитием медицинской науки стало очевидно, что это не совсем так. В настоящее время уже достаточно изучены детали молекулярных процессов превращения внеклеточных сигналов во внутриклеточные, регулирующие функцию клетки, т.е. ме-

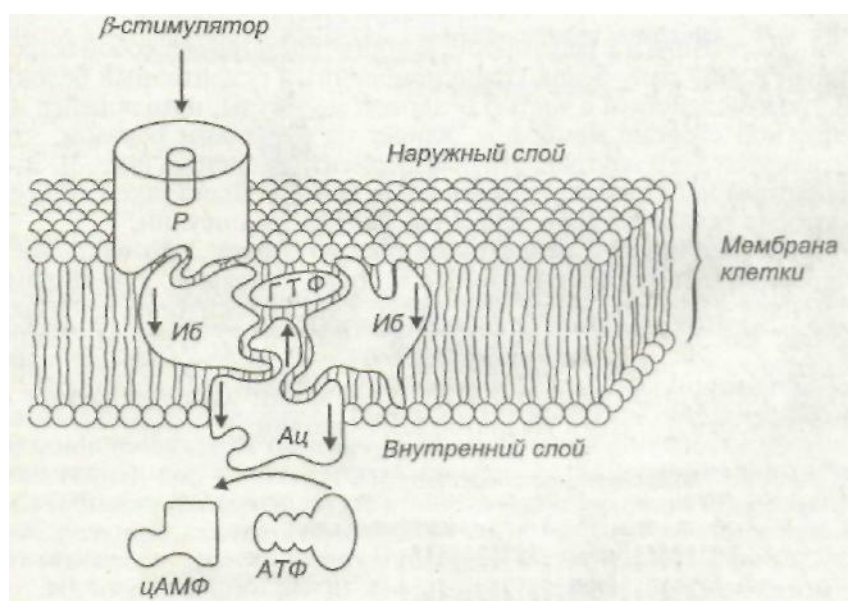


Рис. 1. Модель 3-адренорецептора:

P — узнающая часть (3-адренорецептора, $Иб$ — информационные белки,
 $Ац$ — аденилатциклаза, $цАМФ$ — циклический аденозинмонофосфат,
 $ГТФ$ — гуанидинтрифосфат, $АТФ$ — аденозинтрифосфат

ханизмов, в результате которых реализуется эффект взаимодействия ЛС с рецепторами.

Для ЛС, взаимодействующих с рецепторами, расположенными на мембране клеток, выделяют 3 основных механизма.

1. ЛС так взаимодействует с находящейся на поверхности клетки частью трансмембранного белка, выполняющего функцию рецептора, что он активирует расположенный на внутренней поверхности мембраны передающий белок (G-белок), который, в свою очередь, передает сигнал на расположенные внутри клетки ферментные системы (рис. 2). Эти рецепторы называются *рецепторами I типа* и составляют 75—80 % от общего числа известных рецепторов. Посредством передающего белка реализуют свои клеточные эффекты катехоламины, глюкагон, гистамин, опиаты.

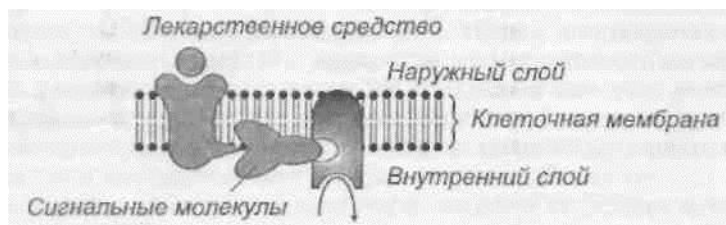


Рис. 2. Схема взаимодействия ЛС с рецептором I типа

2. ЛС реагируют с рецептором, который представляет собой встроенный в мембрану белок (трансмембранный рецепторный белок). ЛС, взаимодействуя с частью белковой молекулы, находящейся на наружной стороне мембраны, влияет на нее таким образом, что активируется его внутриклеточная ферментная система (рис. 3). Эти рецепторы носят название *рецепторов II типа*. Через такой тип рецепторов реализует свои эффекты, например, инсулин.

3. ЛС реагирует с рецептором таким образом, что открывает или закрывает трансмембранные ионные каналы и, тем самым, изменяет скорость входа или выхода из клетки определенных ионов, как правило, ионов Na^+ , K^+ , Ca^{++} и Cl^- (рис. 4). Такие рецепторы называют *рецепторами III типа*. Так, например, действует тормозный медиатор ЦНС ГАМК или взаимодействует с Н-холинорецепторами медиатор ацетилхолин.



Рис. 3. Схема взаимодействия ЛС с рецептором II типа

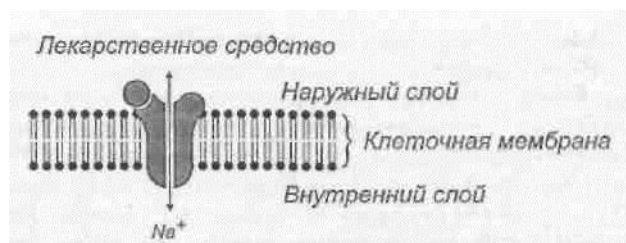


Рис. 4. Схема взаимодействия ЛС с рецептором III типа

Некоторые ЛС, растворимые в липидах, самостоятельно проникают через клеточную мембрану и взаимодействуют с внутриклеточным (цитозольным) рецептором (рис. 5) — *рецептором IV типа*. Так, например, нитроглицерин, метаболизируясь (разлагаясь) в организме, высвобождает оксид азота (N0), который, являясь жирорастворимым веществом, проникает внутрь клетки, где активирует внутриклеточный рецептор, представляющий собой фермент гуанилатциклазу, в результате чего расслабляются гладкомышечные клетки сосудов.

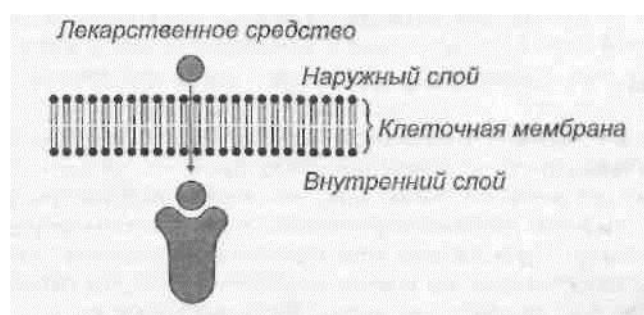


Рис. 5. Схема взаимодействия ЛС с рецептором IV типа

Сродство рецепторов к эндогенным медиаторам или ЛС называется *аффинность*; быстрота и прочность связывания ЛС с рецепторами обозначается термином *аффинитет*.

Естественно, что взаимодействие ЛС с рецептором является не самоцелью, а приводит к какому-либо изменению в деятельности органов или тканей организма. Изменение деятельности органов или тканей под влиянием взаимодействия ЛС с рецептором, т.е. способность ЛС в результате взаимодействия с рецептором вызывать реакцию, соответствующую функциональной значимости этого рецептора, получило название *внутренней активности ЛС*.

ЛС, обладающие внутренней активностью и аффинитетом к рецептору, являются *агонистами*, т.е. эти ЛС действуют подобно физиологическим веществам, вырабатываемым в организме.

ЛС, обладающие аффинитетом к рецепторам и препятствующие взаимодействию с рецептором эндогенных и экзогенных аго-

нистов, называются *антагонистами*. Например, агонистами β_1 -адренорецепторов являются (3-адреностимуляторы — нонахлазин и оксифедрин. Эти вещества усиливают частоту и силу сердечных сокращений, т.е. действуют подобно катехоламинам. Агонистами β_2 -адренорецепторов являются (3-адреностимуляторы — сальбутамол, тербуталин, фенотерол. Антагонистами β_1 - и β_2 -адренорецепторов являются неселективные (3-блокаторы (например, пропранолол и тимолол), которые препятствуют взаимодействию катехоламинов с рецепторами. Антагонистом H_1 -гистаминовых рецепторов является димедрол и т.д.

Агонисты могут оказывать как *прямое* возбуждающее действие на рецепторы, так и *не прямое*, т.е. опосредованное действие. Например, α - и (3-адреностимулятор адреналин непосредственно стимулирует α - и (3-адренорецепторы, т.е. оказывает прямое стимулирующее действие на эти рецепторы, тогда как симпатомиметик эфедрин реализует свои клеточные эффекты путем непрямого или опосредованного возбуждения α - и (3-адренорецепторов. Эфедрин способствует вытеснению норадреналина (физиологического медиатора) из пресинаптических нервных окончаний, тормозит его обратный захват нервными окончаниями, повышает чувствительность α - и β -адренорецепторов к норадреналину и адреналину и стимулирует выделение адреналина из коры надпочечников, т.е. эфедрин реализует свои фармакологические эффекты не прямо, а посредством адреностимулятора адреналина, при этом сам с рецептором напрямую не взаимодействует.

Антагонисты рецепторов, так же, как и агонисты, могут их блокировать прямо или опосредованно. Например, α_1 -адреноблокатор празозин, напрямую связываясь с α_1 -адренорецепторами сосудов, препятствует их взаимодействию с медиатором норадреналином, т.е. оказывает прямое блокирующее действие на рецепторы, тогда как симпатолитик резерпин, попадая в организм, подобно симпатомиметику эфедрину «выбрасывает» медиатор норадреналин из пресинаптических окончаний, параллельно блокируя синтез новых «порций» норадреналина, что приводит к быстрому истощению запасов медиатора в пресинаптических окончаниях. В результате этого наступает такое состояние, когда α -адренорецепторы сосудов «не работают» ввиду отсутствия их физиологического медиатора норадреналина, т.е. можно говорить о том, что симпатолитик резерпин вызывает функциональную, опосредованную блокаду α -адренорецепторов вследствие отсутствия медиатора.

Ряд ЛС сочетают в себе свойства агониста и антагониста. В тех случаях, когда в механизме действия преобладают эффекты агониста, то такие ЛС называются частичными, парциальными агонистами, а в случаях, когда в эффектах ЛС превалируют блокирующие эффекты, говорят, что ЛС является антагонистом с собственной активностью.

Например, препарат налорфин, который используют в клинике для лечения передозировки наркотических анальгетиков, является частичным агонистом. Этот препарат в среднетерапевтических дозах *выступает* в качестве антагониста морфина, устраняя его угнетающее влияние на дыхательный центр. Однако при увеличении дозы налорфин сам может угнетать дыхательный центр.

В качестве примера действия частичных антагонистов можно рассмотреть особенности действия селективного β_1 -адреноблокатора ацебуталола, обладающего собственной внутренней симпатомиметической активностью. Частичный антагонизм в отношении β_1 -адренорецепторов сердца связан с особенностью его химической структуры. Препарат взаимодействует с рецептором таким образом, что, с одной стороны, блокирует его связь с медиатором, а с другой — взаимодействует с активным центром рецептора, стимулируя его до физиологического уровня, т.е. имитирует эффект медиатора. Благодаря этому частота сердечных сокращений (ЧСС) и сократимость миокарда в покое не изменяются, а β_1 -адреноблокирующая активность ацебуталола проявляется лишь при физических и эмоциональных нагрузках, когда повышается уровень адреналина в крови.

По особенностям своего действия на организм все ЛС можно разделить на две большие группы:

К первой относятся ЛС, *обладающие неспецифическим действием*, — это ЛС, обладающие широким спектром фармакологического эффекта (витамины, глюкоза, растительные адаптогены — женьшень, сапарал и т.д.) и имеющие широкие показания к применению.

Вторую группу составляют ЛС, *обладающие специфическим действием*, — это ЛС, обладающие свойствами агонистов или антагонистов рецепторного аппарата, т.е. те, фармакологический эффект которых реализуется строго на уровне взаимодействия со специфическим для них рецептором. Однако это отнюдь не означает, что ЛС, обладающие специфичным действием, будут оказывать на организм какое-либо одно конкретное действие, например, повышение АД или понижение моторики ЖКТ. Фармакологический эффект ЛС, обладающих специфическим действием на организм, может быть достаточно разнообразным. Это обусловлено тем, что однородные рецепторы, как правило, не строго локализованы в одном конкретном органе, а напротив, широко представлены в организме. Например, β_1 -адренореактивные рецепторы находятся в сердечной мышце, сосудах, бронхах, матке, жировой ткани и т.д. Вследствие этого ЛС, стимулирующее β_1 -адренорецепторы, будут вызывать увеличение силы и ускорение частоты сердечных сокращений, расслаблять бронхи, сосуды, матку, стимулировать липолиз и т.д. Однако большинство этих ЛС имеет четкие показания к применению.

Специфическое действие может быть избирательным или селективным и, соответственно, неизбирательным или неселективным. Например, (3-адреноблокатор пропранолол блокирует как α_1 -адренорецепторы сердца, так и (3₂-адренорецепторы, расположенные в разных органах и тканях организма, например, в легких, и тем самым оказывает на организм неселективное (неизбирательное) воздействие, тогда как 3-адреноблокатор ацебуталол блокирует только (3₁-адренорецепторы миокарда и в терапевтических дозах практически не влияет на α_2 -адренорецепторы, т.е. ацебуталол оказывает избирательное (селективное) блокирующее действие только на один подтип (3-адренорецепторов).

Интенсивность фармакологического эффекта зависит от количества специфических рецепторов, с которыми взаимодействовало то или иное ЛС, т.е. от дозы препарата. Теоретически можно предположить, что максимальный фармакологический эффект конкретного препарата развивается в том случае, когда он взаимодействует со всеми доступными для него специфическими рецепторами. Дальнейшее увеличение дозы препарата не приведет к усилению фармакологического эффекта, который реализуется через эти специфические рецепторы, а лишь может вызвать проявление его побочных, токсических эффектов.

Однако в широкой клинической практике подобрать дозы ЛС, опираясь на количество связанных с ним рецепторов, в настоящее время не представляется возможным. Обычно в практической медицине чаще всего используют средние терапевтические дозы, т.е. дозы, в которых желательный фармакологический эффект проявляется у большинства пациентов в возрасте от 20 до 60 лет.

Среднюю терапевтическую дозу можно рассчитать, исходя из двух параметров: концентрации ЛС в плазме крови и по количественному измерению величины фармакологического эффекта, т.е. *по кривой доза-эффект*. Исходя из этих двух показателей определяют величину концентрации ЛС, которая соответствует 50 % фармакологического эффекта. В медицинской литературе эту величину обозначают ЕС₅₀. Величина фармакологического эффекта, соответствующая ЕС₅₀, называется *минимальным терапевтическим уровнем*. Интервал концентрации между минимальным терапевтическим уровнем и концентрацией ЛС в плазме крови, вызывающей побочное действие, называется *терапевтическим диапазоном* (или «коридором» безопасности ЛС). Отношение величины, характеризующей верхнюю границу терапевтического диапазона, т.е. концентрация ЛС в плазме крови, вызывающая побочное действие, к величине, характеризующей нижнюю границу, т.е. к ЕС₅₀, называют *терапевтической шириной*. Естественно, что чем больше терапевтическая ширина, тем менее токсично ЛС, и наоборот. Величину концентрации ЛС в плазме крови, соответствующую среднему терапевтическому диапазону, рассматривают как средний терапевтический уровень, а дозу ЛС, обеспечивающую эту

концентрацию препарата в плазме крови, как *среднюю терапевтическую дозу*.

Для достижения стойкого терапевтического эффекта при применении ЛС необходимо не только назначать его в адекватной терапевтической дозе, но и строго соблюдать кратность (периодичность) приема. Соблюдение правил частоты приема ЛС позволяет поддерживать его концентрацию в плазме крови на постоянном (стационарном) уровне в течение суток. Обычно кратность приема ЛС в течение суток определяют исходя из периода полувыведения ($T_{1/2}$). В тех случаях, когда период полувыведения ЛС меньше 4 ч, препарат необходимо принимать не менее 4 раз в сутки, если период полувыведения колеблется в пределах 4—8 ч, то препарат принимают 3 раза в сутки, а если период полувыведения более 8 ч, препарат следует принимать каждые 12 ч, т.е. 2 раза в сутки.

Вместе с тем необходимо учитывать и тот факт, что существуют достаточно большие индивидуальные различия в чувствительности больных к ЛС и это требует от медицинского работника дифференцированного подхода к выбору дозы препарата для конкретного пациента. На чувствительность больных к ЛС могут влиять такие факторы, как пол, возраст, масса тела, состояние печени, почек, сердечно-сосудистой системы и т.д. Также необходимо помнить, что средняя терапевтическая доза ЛС, приведенная в аннотации к ним или в справочной литературе, как правило, рассчитана на пациентов массой 70 кг, т.е. в тех случаях, когда масса тела пациента существенно отличается от этой величины, дозу ЛС следует пересчитать на конкретную массу пациента. Например, в аннотации к препарату говорится о том, что средняя терапевтическая разовая доза составляет 10 мг, а масса тела пациента, которому следует назначить этот препарат, равна 105 кг. В этом случае средняя терапевтическая разовая доза для этого пациента будет равна $(10 \text{ мг} : 70 \text{ кг}) \times 105 \text{ кг} = 15 \text{ мг}$.

Оценку эффективности лечения, т.е. правильность выбора дозы ЛС, необходимо проводить на основе объективных критериев. При назначении обезболивающего средства объективным критерием будет купирование боли у пациента, а при назначении противодиарейного ЛС (средства для лечения поноса) — нормализация стула. Однако следует учитывать, что для большинства ЛС объективные критерии фармакологического эффекта достаточно сложны. Так, при назначении антигипертензивных ЛС следует не только измерять артериальное давление, но и оценивать состояние глазного дна, величину сердечного выброса, динамику изменения толщины миокарда левого желудочка и т.д., а при оценке эффекта антиаритмических ЛС, помимо нормализации ритма сердца, необходимо постоянно следить за динамикой изменения интервалов PQ, QT и шириной комплекса QRS на ЭКГ, определять количество электролитов в плазме крови и т.д. Только такой

комплексный подход к оценке фармакологического эффекта позволяет объективно оценить результат проводимого лечения и вовремя предотвратить развитие побочных эффектов.

ГЛАВА 3

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика — один из основных разделов клинической фармакологии, изучающий закономерности абсорбции (поглощения), распределения, превращения (биотрансформации) и экскреции (элиминации, выведения) ЛС в организме человека, т.е. способы введения ЛС и особенности прохождения и изменения их в организме. Основная задача фармакокинетики — выявление связей между концентрацией ЛС и/или его метаболитов в биологических жидкостях и тканях организма и его фармакологическим эффектом.

3.1. Особенности введения лекарственных средств

Выбор пути введения ЛС обусловлен его способностью растворяться в воде или липидах, а также особенностями течения и локализации патологического процесса. Например, нет смысла назначать водорастворимые ЛС для лечения заболеваний головного мозга, так как эти препараты практически не проникают через гематоэнцефалический барьер. Хорошо известно, что цитостатики — ЛС, применяемые для лечения онкологических заболеваний, — очень токсичны. Для того, чтобы уменьшить их повреждающее системное действие на организм, некоторые из них вводят в кровеносные сосуды, кровоснабжающие непосредственно опухоль. Этим, с одной стороны, достигается высокая концентрация препарата в патологическом очаге, а с другой стороны, уменьшаются его системные токсические эффекты.

Принципиально пути введения ЛС можно разделить следующим образом: введение ЛС без нарушения целостности кожных покровов и с нарушениями.

Введение ЛС без нарушения целостности кожных покровов. Введение происходит:

- через рот (per os);
- через прямую кишку (per rectum);
- вагинально (per vaginum);
- интраназально (через слизистую оболочку носа);
- интраконъюнктивально (в конъюнктивальный мешок глаза);
- трансдермально (через кожу);
- сублингвально (под язык);

ингаляционно;
эндотрахеально (в трахею или интубационную трубку);
буккально (на слизистую оболочку десны) и т.д.

Введение ЛС с нарушением целостности кожных покровов. Введение осуществляют:

внутрикожно;
подкожно (*и/к*);
внутримышечно (в/м);
внутриартериально (в/а);
внутривенно (в/в);
интраплеврально (в плевральную полость);
интрабрюшинно (в брюшину);
интрасуставно (в полость сустава);
интралюмбально (в спинномозговой канал);
в желудочки мозга и т.д.

Помимо этого, пути введения ЛС можно принципиально разделить на две группы: *энтеральные* — через ЖКТ и *парентеральные* — минуя ЖКТ.

При любом способе введения ЛС интенсивность его эффекта зависит от его биоусвояемости или биодоступности. Под этим термином понимают ту часть неизмененного ЛС, которая достигает системной циркуляции (кровеносного русла) после любого способа введения. Естественно, что при в/в, внутриартериальном и внутрисердечном способах введения в системный кровоток поступает 100 % ЛС и его биодоступность при этих способах введения составляет также 100 %. При любом другом способе введения ЛС поступлению его в системный кровоток предшествует фаза всасывания. *Всасыванием* (абсорбцией) ЛС называется процесс поступления ЛС в кровеносную и/или лимфатическую систему из мест введения. В зависимости от способа введения всасывание ЛС имеет свои особенности.

Особенности всасывания ЛС при приеме *per os*. Всасывание может начаться непосредственно в ротовой полости. Как правило, во рту хорошо всасываются жирорастворимые ЛС (подробно см. сублингвальный способ введения ЛС, стр. 31). Далее ЛС поступает в желудок. В желудке всасывание ЛС невелико: во-первых, желудок по сравнению с кишечником имеет малую всасывающую поверхность, а во-вторых, ЛС достаточно быстро эвакуируется из желудка в тонкий кишечник. Тонкий кишечник является основным местом всасывания ЛС, применяемых внутрь (рис. 6, белые стрелки). Тонкий кишечник как место всасывания ЛС имеет две важные особенности: большую площадь всасывания и функциональные особенности эпителия, через который легко проникают водо- и жирорастворимые ЛС. Всасывание ЛС может происходить и в толстом кишечнике, где, как правило, всасываются ЛС из медленно высвобождающихся лекарственных форм. Об особенностях всасывания в прямой кишке см. далее (см. стр. 31).

Преимуществами этого способа введения ЛС являются удобство и простота применения, а недостатком — непостоянство, а в ряде случаев — и непредсказуемость скорости всасывания ЛС. Более того, некоторые ЛС разрушаются в ЖКТ, например, инсулин, ряд антибиотиков группы пенициллина. При этом способе введения ЛС их биодоступность или биоусвояемость, как правило, ниже, чем при непосредственном введении в циркуляторное русло. На биодоступность ЛС при этом способе введения могут влиять, с одной стороны, особенности прохождения ЛС по ЖКТ, а с другой стороны, особенности его пресистемной элиминации (см. ниже). На всасывание ЛС из ЖКТ могут влиять следующие причины:

- взаимодействие ЛС с желудочным соком и другими пищеварительными ферментами;
- взаимодействие ЛС с микрофлорой кишечника;
- взаимодействие ЛС с пищей;
- взаимодействие ЛС между собой в ЖКТ;
- функциональное состояние ЖКТ (замедление, ускорение перистальтики);
- функциональное состояние слизистой оболочки тонкого кишечника.

Всосавшееся в кишечнике ЛС попадает в систему воротной вены печени и лишь после того попадает в системное циркуляторное русло. ЛС могут метаболизироваться (видоизменяться) или в стенке кишечника, или даже в крови портальной вены. Однако метаболизм большинства ЛС осуществляется в печени и только после этого — неметаболизировавшаяся его часть попадает в системное циркуляторное русло. Кроме того, часть всосавшегося ЛС может выделяться из печени с желчью. Потери ЛС при всасывании в кишечнике и прохождении через печень приводят к снижению их биодоступности или биоусвояемости, а все эти процессы вместе носят название потери или элиминации *первого прохождения*, а сама потеря части ЛС при всасывании и первом прохождении через печень носит название *пресистемной* (первого прохождения) *элиминации*. Если потеря ЛС при пресистемной элиминации составляет от 0 до 40 %, то говорят о том, что биодоступность ЛС высокая (60 % и более), если биодоступность составляет 30—60 %, то ее считают средней, а если она меньше 30 %, то биодоступность ЛС низкая.

Системная биодоступность ЛС (F) при известных величине абсорбции в кишечнике (f) и коэффициенте экскреции (выведения) в печени (ER) рассчитывается следующим образом:

$$F = f \times (1 - ER).$$

Например, наркотический анальгетик морфин практически полностью абсорбируется в кишечнике ($f = 1$), а его коэффициент экскреции (ER) в печени составляет 0,67, следовательно, биодоступность морфина при приеме *per os* равна

$$F = 1 \times (1 - 0,67) = 33\%.$$

Способность печени элиминировать ЛС называется *печеночным клиренсом*.

Особенности всасывания ЛС при сублингвальном и буккальном способах введения. Эти способы введения ЛС, хотя и являются одной из разновидностей приема *per os*, имеют ряд принципиальных отличий и преимуществ, связанных с тем, что ротовая полость имеет хорошо развитое кровоснабжение и ЛС быстро всасываются в кровь (в 2—3 раза быстрее, чем при обычном приеме *per os*). При этом они сразу же попадают в системную циркуляцию и, тем самым, практически избегают пресистемной элиминации. Кроме того, таблетку или пластинку всегда можно легко удалить из ротовой полости.

К недостаткам этих способов введения ЛС можно отнести возможное раздражение слизистой оболочки и/или развитие под влиянием ЛС избыточной саливации (слюноотделения), что может способствовать проглатыванию ЛС.

Особенности всасывания ЛС при ректальном способе введения.

При приеме ЛС *per rectum*, так же как и при сублингвальном способе введения, всосавшееся в прямой кишке ЛС сразу же попадает в системное кровоснабжение, минуя систему портальной вены печени и, тем самым, избегает пресистемной элиминации. Однако необходимо отметить, что в системное кровоснабжение сразу же попадают только ЛС, всосавшиеся в нижней трети прямой кишки, т.е. в месте расположения нижней геморроидальной вены. ЛС, поступившие в кровь из верхних отделов прямой кишки, попадают в систему верхней геморроидальной вены, которая несет кровь в портальную вену печени, т.е. ЛС, всосавшиеся в верхних отделах прямой кишки, не избегают пресистемной элиминации. Особенности всасывания ЛС, введенных *per rectum*, схематически изображены на рис. 6 (черные стрелки).

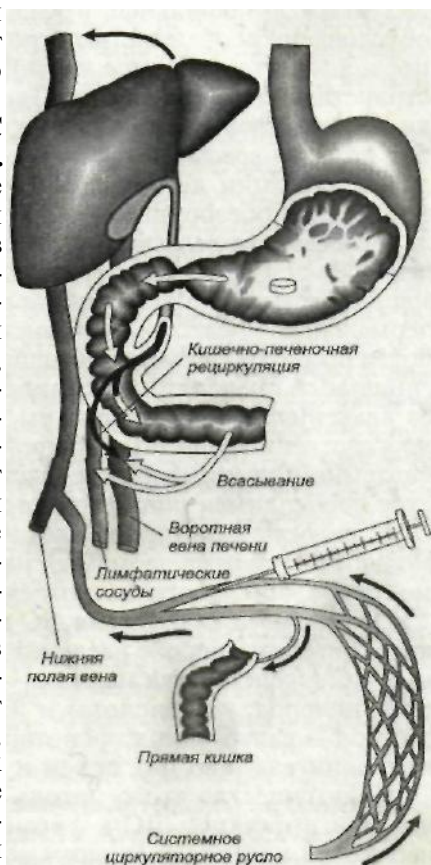


Рис. 6. Особенности энтерального и парентерального

Помимо этого, к преимуществам ректального способа введения ЛС можно отнести отсутствие в прямой кишке пищеварительных ферментов и быстрое всасывание в ней препаратов в силу особенностей ее кровоснабжения. Кроме того, *per rectum* можно назначать ЛС, раздражающие слизистую оболочку желудка (например, бронхолитический препарат эуфиллин, нестероидный противовоспалительный препарат индометацин), а также в тех случаях, когда проглатывание таблеток затруднено, например, при рвоте.

К недостаткам этого способа введения можно отнести психологические трудности ряда больных, которые стесняются вводить ЛС в прямую кишку; возможность развития раздражения или воспаления слизистой оболочки кишки и т.д.

Особенности всасывания ЛС при интраназальном способе введения. Кроме ЛС для лечения ринита (насморка) интраназально могут вводиться липофильные препараты, действующие на ЦНС, что обусловлено особенностью строения подслизистого пространства носа, имеющего прямое сообщение с субарахноидальным пространством головного мозга. Таким образом можно вводить только жирорастворимые ЛС, так как водорастворимые ЛС из носовой полости всасываются очень плохо. Например, интраназально для стимуляции дыхания можно вводить аналептик кордиамин, или ЛС для обезболивания — фентанил, кетамин.

Особенности всасывания ЛС при трансдермальном способе введения. В настоящее время созданы специальные лекарственные формы — пластыри с нанесенными на них ЛС, так называемые трансдермальные (чрезкожные) транспортные системы. Среди них наиболее широкое применение нашли системы, содержащие антиангинальный препарат нитроглицерин. Преимущество этого способа введения заключается в том, что ЛС через кожу попадает непосредственно в системный кровоток и практически избегает пресистемной элиминации, вследствие чего длительно поддерживается необходимая концентрация препарата в крови.

К недостаткам такого способа введения можно отнести возможность развития дерматита на месте наложения пластыря, кроме того, пластырь при потоотделении легко отклеивается от кожи.

Особенности всасывания ЛС при ингаляционном способе введения. При этом способе введения в организм поступают газообразные ЛС (средства для наркоза — закись азота, фторотан, эфир и др.; кислород; уголекислота) и ЛС в аэрозольной форме (бронхолитики — сальбутамол, фенотерол; антиангинальные средства — нитролингвал, изо мак спрей и др.).

Преимущество этого метода введения ЛС заключается в том, что при ингаляции ЛС в форме газа они быстро достигают поверхности альвеол и легко всасываются в кровь, что позволяет достаточно точно их дозировать. Таким путем вводятся в организм все ЛС для ингаляционной анестезии. Необходимо подчеркнуть, что ЛС, всасывающиеся в легких, сразу попадают в ма-

лый круг кровообращения, т.е. избегают пресистемной элиминации.

ЛС в форме аэрозолей могут оказывать как резорбтивное (аэрозольные формы органических нитратов), так и местное действие (аэрозольная форма лекарственного средства, тормозящего высвобождение медиаторов аллергии и воспаления, — интал). Аэрозоли представляют собой частицы лекарственного средства, взвешенные в газовой системе баллончика, которые могут быть жидкими (нитроглицерин), порошкообразными (интал) или твердым продуктом горения (противоастматический сбор в сигаретах). Очень важен размер взвешенных частиц аэрозоля. Так, частицы диаметром более 5 мкм, как правило, оседают в верхних дыхательных путях, диаметром до 2 мкм — достигают концевых разветвлений бронхов и бронхиол, а частицы ЛС диаметром менее 1 мкм незначительно оседают на легочной ткани и в основном выводятся из организма с выдыхаемым воздухом. По мере продвижения аэрозоля по бронхиальному дереву скорость воздушного потока снижается и взвешенные в ней частицы оседают на слизистую оболочку бронхов.

К недостаткам ингаляционного способа введения ЛС можно отнести необходимость использования сложных технических устройств (наркозные аппараты), взрыво- и пожароопасность газообразных ЛС (кислород, эфир для наркоза, циклопропан) и взрывоопасность аэрозольных баллончиков. Кроме того, аэрозольные ЛС можно использовать только в тех случаях, когда бронхи проходимы, так как наличие слизистых пробок в бронхах препятствует реализации терапевтического эффекта этой группы ЛС.

Особенности всасывания ЛС при их местном применении (аппликация на кожу, на конъюнктиву глаза, на слизистую влагалища и т.д.). Преимуществом этого способа введения ЛС является возможность создания высокой концентрации препарата в местах их применения, например, использование вагинальных свечей с метронидазолом при трихомонадном кольпите и т.п. Однако необходимо учитывать и тот факт, что при местном применении ЛС возможно проявление резорбтивного действия, т.е. вследствие всасывания ЛС на месте нанесения реализуется их системный эффект. Например, при закапывании капель, содержащих [3-адреноблокатор тимолол, в конъюнктивальный мешок у пациентов с глаукомой происходит его всасывание вследствие попадания препарата со слезной жидкостью через слезный канал на слизистую носовой полости, в результате чего может развиваться гипотензия и брадикардия, т.е. реализуется системный эффект препарата.

Особенности всасывания ЛС при внутриартериальном способе введения. Внутриартериально ЛС вводятся достаточно редко. Обычно этот способ используют для введения диагностических рентгеноконтрастных ЛС при ангиографии (рентгеноконтрастном исследовании сосудов), например, введение препаратов йодамид или омнипак в корень аорты при аортографии или в полость сердца

при вентрикулографии. Также этот способ введения ЛС применяют при необходимости достижения высоких концентраций препарата в каком-либо органе и избегания системного действия препарата. Для этой цели ЛС вводят непосредственно в артерию, кровоснабжающую данный орган (внутриартериальное введение цитостатика тиофосфамида в артерию, кровоснабжающую щитовидную железу, при ее раке).

Недостатком внутриартериального способа введения ЛС является возможность развития тромбоза в месте введения препарата, что влечет за собой более серьезные осложнения, чем тромбоз вен в месте инъекции.

Особенности всасывания ЛС при в/в введении. В/в струйное введение (болус) позволяет обеспечить быструю доставку ЛС с кровью к органам-мишеням. Например, время поступления ЛС в ткани головного мозга при введении их в кубитальную вену составляет 15—30 с. Кроме того, при этом способе введения ЛС, с одной стороны, легко добиться точной терапевтической концентрации препарата в плазме крови, а с другой стороны, быстро прекратить поступление препарата в циркуляторное русло при возникновении побочных эффектов. Этим путем можно вводить ЛС, не всасывающиеся в кишечнике или обладающие сильным местнораздражающим действием, например, цитостатики. Внутривенный способ введения позволяет обеспечить постоянную концентрацию в крови быстро разрушающегося ЛС, например, ганглиоблокатора арфонада или дофамина, агониста B_2 -дофаминовых рецепторов.

К недостаткам этого способа введения можно отнести резкое увеличение содержания ЛС в плазме крови в тех случаях, когда физиологические механизмы распределения и элиминации не в состоянии сбалансировать чрезмерное увеличение концентрации препарата в циркуляторном русле. Также к недостаткам метода можно отнести риск развития тромбоза вен на месте инъекции и возможность инфицирования иглы и катетера, через которые проводится инфузия ЛС.

Особенности всасывания ЛС при в/м способе введения. Преимуществом этого способа введения ЛС является то, что он обеспечивает достаточно быстрое наступление эффекта — в пределах 10—30 мин, может использоваться для введения ЛС, обладающих умеренно раздражающим действием (магния сульфата), а также для создания в ткани депо препарата (например, имплантация средства для лечения алкоголизма — эспераль или введения пенициллина длительного действия для профилактики ревматизма — бициллин I). Необходимо помнить, что объем раствора препарата при в/м введении не должен превышать 10 мл. Также при проведении в/м инъекции следует учитывать более высокую скорость кровотока в мышце предплечья, чем в мышечном массиве ягодиц и бедер, т.е. при введении ЛС в мышцу предплечья эффект наступает быстрее.

К недостаткам метода можно отнести возможность попадания конца иглы в артериальный или венозный сосуд, а также нервный ствол. Ввиду этого внутримышечные инъекции не следует проводить вблизи расположения нервных стволов, так как попадание в них может привести к развитию интенсивного болевого синдрома и даже вызвать парез мышц, иннервируемых поврежденным нервом. В результате этого метода введения также существует возможность развития на месте инъекции как асептических, так и инфицированных абсцессов.

Особенности всасывания ЛС при п/к способе введения. Преимуществом этого метода введения является возможность обеспечения длительного терапевтического эффекта. Таким способом вводятся некоторые депо-препараты, например, гормональное противозачаточное ЛС норплант, обеспечивающее стойкий противозачаточный эффект в течение 5 лет. К преимуществам этого способа введения можно также отнести возможность проведения инъекции самим пациентом, например, инъекции инсулина пациентами, страдающими сахарным диабетом Т типа.

Недостатком метода является возможность развития жировой дистрофии ткани на месте повторных инъекций, что влечет за собой нарушение всасывания ЛС, например, жировая дистрофия на месте постоянной инъекции инсулина.

Особенности всасывания ЛС при интраплевральном, интрабрюшинном и аналогичных способах введения. Эти способы введения ЛС обеспечивают создание высокой концентрации препарата на месте введения, например, введение цитостатиков в плевральную полость при ее раковом обсеменении или антибиотиков в брюшную полость при перитоните, однако необходимо помнить о возможности реабсорбции применяемых препаратов и, как следствие этого, реализации их системных эффектов.

К этому способу введения ЛС можно отнести и интратекальное введение, т.е. введение ЛС в субарахноидальное пространство мозга, к которому прибегают в тех случаях, когда, например, необходимо достигнуть высокой концентрации в нем антибиотиков.

Особенности всасывания ЛС при эндотрахеальном способе введения. Этот способ введения ЛС используется при проведении реанимационных мероприятий, в тех случаях, когда невозможны другие способы введения ЛС. Препараты, введенные таким образом, быстро всасываются в кровь через альвеолы. Эффект наступает почти

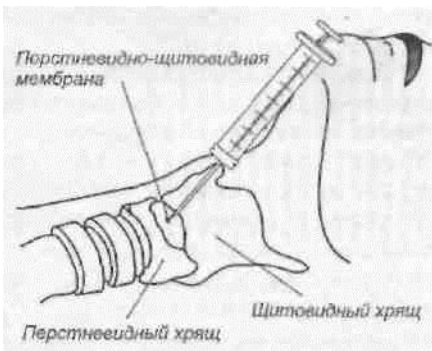


Рис. 7. Особенности пункции трахеи для эндотрахеального

так же быстро, как и при в/в введении ЛС. Введение ЛС осуществляют путем прокола тонкой иглой перстневидно-щитовидной мембраны (рис. 7). Таким путем можно вводить ЛС, не оказывающие раздражающего влияния на ткани бронхов и легких (адреналин, атропин, лидокаин и др.). При этом доза ЛС должна быть в 2 раза выше, чем для в/в введения. Перед инъекцией ЛС необходимо развести в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида или воды для инъекции. В том случае, когда проведена интубация трахеи, ЛС можно вводить через интубационную трубку, присоединив к шприцу аспирационный катетер.

3.2. Механизмы, обеспечивающие абсорбцию лекарственных средств

Естественно, что при энтеральном способе введения ЛС, высвобождающееся из лекарственной формы, через эпителиальные клетки ЖКТ попадает в кровь, а затем уже распределяется по организму. Однако и при парентеральных путях введения ЛС, чтобы попасть к месту реализации своего фармакологического эффекта, должно, как минимум, пройти через эндотелий сосудов, т.е. при любом способе введения для достижения органа-мишени препарату необходимо проникнуть через разнообразные биологические мембраны эпителиальных и/или эндотелиальных клеток.

Липидный бислой мембраны состоит из фосфолипидов. Каждый фосфолипид имеет 2 гидрофобных «хвостика» и гидрофильную «головку». Вследствие гидрофобных взаимодействий фосфолипиды вытянуты в цепочки. Мембранные белки представляют собой гидратированные глобулы (шарики), обладающие большим сродством к головкам фосфолипидов. Однако такая гипотетическая структура биологической мембраны не позволяет объяснить ее важнейшее свойство — избирательность проницаемости для гидрофобных и гидрофильных молекул биологически активных веществ, в частности ЛС.

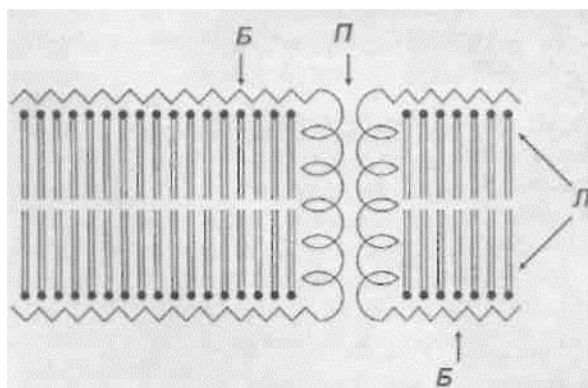


Рис. 8. Схематическое изображение простой биологической мембраны:
Б — белки; П — поры в мембране; Л — фосфолипиды

Впервые гипотетическую модель мембраны предложили в 1925 г. Гортнер и Грендел. Однако у иссле-

дователей большее признание нашла так называемая «бутербродная модель» мембраны, предложенная в 1935 г. Даниэлли и Даусоном. Согласно их гипотезе, мембрана представляет собой молекулярный бислой липидов, с двух сторон окруженных белками (рис. 8).

В настоящее время наиболее приемлемой считают жидкомозаичную модель биомембраны, позволяющую объяснить особенности трансмембранного проникновения в клетку ЛС. Согласно этой гипотезе, в основе строения мембраны лежит прерывистый бислой липидов, в который встроены «плавающие» белковые молекулы (рис. 9).

Известно, что ЛС может проникать через биомембраны посредством одного из четырех транспортных механизмов:

- пассивной диффузии;
- облегченной диффузии;
- активного транспорта;
- пиноцитоза.

Пассивная диффузия — транспорт ЛС согласно физическим закономерностям диффузии, т.е. по градиенту концентрации, другими словами, перемещение препарата через клеточную мембрану из мест с более высокой концентрацией в места, где его кон-

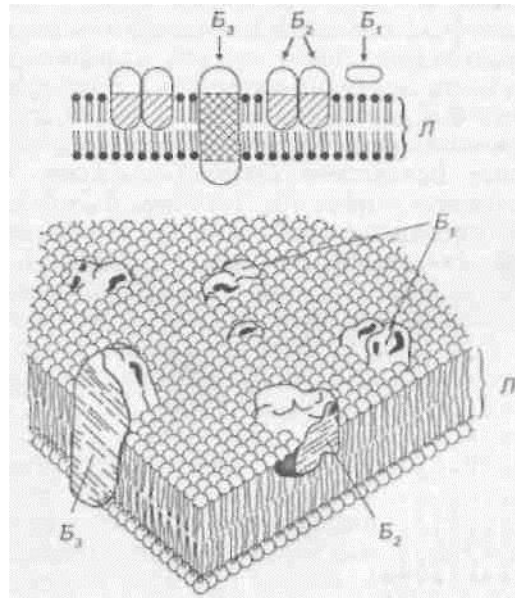


Рис. 9. Жидкомозаичная модель биомембраны;

L — фосфолипиды; B_1 , B_2 — поверхностные (периферические) белки, которые прикрепляются к головкам фосфолипидов слабыми электростатическими связями; B_3 — белковые глобулы, частично погруженные в липидный бислой; B_4 — интегральные белки мембраны. Вверху — схематическое изображение жидкомозаичной биомембраны

центрация ниже. Пассивная диффузия осуществляется до тех пор, пока концентрация ЛС по обе стороны биомембраны не сравняется. Таким образом проникают через мембрану слабые органические кислоты (мочегонный препарат диакарб, ЛС для наркоза — тиопентал и др.), слабые органические основания (нейролептик аминазин, симпатолитик резерпин и др.). На скорость пассивной диффузии существенно влияет величина рН окружающей среды. Так, например, в кислой среде желудочного сока легко всасывается нестероидное противовоспалительное средство — ацетилсалициловая кислота. Однако в тех случаях, когда происходит защелачивание желудочного сока (при параллельном приеме гидрокарбоната натрия), всасывание ацетилсалициловой кислоты резко уменьшается.

Облегченная диффузия — транспорт ЛС через биологические мембраны с участием молекул специфических переносчиков. В этом случае перенос ЛС осуществляется также по градиенту концентрации, но скорость их переноса выше. Например, путем облегченной диффузии происходит всасывание цианокобаламина (витамин В₁₂). В процессе, обеспечивающем всасывание витамина В₁₂, принимает участие специализированный белок, осуществляющий трансмембранный транспорт витамина В₁₂, — гастромукопротеид («внутренний фактор Кастла»), который в слизистой оболочке желудка необходим для облегчения всасывания витамина В₁₂ в эпителиальных клетках тонкого кишечника. В тех случаях, когда «внутренний фактор Кастла» не вырабатывается слизистой желудка, нарушается всасывание витамина В₁₂, в результате чего развивается «пернициозная анемия (болезнь Аддисона—Бирмера).

Активный транспорт — это транспорт ЛС против градиента концентрации. Для этого вида транспорта необходимы энергетические затраты. Так, например, при транспорте йода в фолликулы щитовидной железы градиент концентрации составляет 50/500, т.е. концентрация йода во внеклеточной жидкости в 10 раз меньше, чем внутри клетки. Этот транспорт осуществляется за счет энергии окислительного фосфорилирования или гидролиза АТФ специальными транспортными АТФазами.

Механизмы активного транспорта высокоспецифичны, они сформировались в процессе эволюции организма и необходимы для реализации его физиологических потребностей: доставки и выведения из клеток питательных веществ и продуктов обмена. В силу этого ЛС, проникающие через клеточные мембраны посредством активного транспорта, близки по своей химической структуре к естественным для организма человека веществам. Например, проникающий в клетки посредством активного транспорта цитостатик 5-фторурацил по своей химической структуре является структурным аналогом пиримидина — составной части нуклеиновых кислот, участвующих в хранении, передаче и реализации генетической информации.

Пиноцитоз (корпускулярная абсорбция или пенсорбция) — транспорт ЛС путем выпячивания биологической мембраны, затем «охватывания» препарата и перемещения его внутрь клетки. Пиноцитоз ЛС происходит аналогично фагоцитозу. При пиноцитозе клетки могут захватывать лишь крупные молекулы (диаметр не менее 750 нм). При этом ЛС как бы обволакивается участком клеточной мембраны, которая образует везикулу, содержащую в себе ЛС. Затем везикула переносится внутрь клетки, где оболочка везикулы разрушается, а препарат выделяется в цитозоль, т.е. внутриклеточное пространство.

3.3. Распределение лекарственных средств в организме

После абсорбции (всасывания) ЛС попадает в системное циркуляторное русло и распределяется по органам и тканям организма. Принципиально на характер распределения ЛС в организме могут влиять самые разнообразные факторы. Однако наиболее важными из них являются растворимость ЛС в воде и липидах, количественные и качественные характеристики их связывания с белками плазмы крови и особенности регионарного кровотока. Естественно, что после попадания ЛС в систему циркуляторного русла оно в первую очередь достигает наиболее хорошо кровоснабжаемых органов (сердце, легкие, печень, почки), а затем уже начинает распределяться по таким тканям организма, как мышцы, жировая ткань, слизистые оболочки, кожа и т.д. Помимо особенностей кровоснабжения на распределение ЛС влияет их способность к диффузии в разные органы и ткани организма. Ряд ЛС диффундирует через стенки капилляров, но не в состоянии проникать через другие биологические мембраны, вследствие чего они накапливаются лишь во внеклеточном пространстве, однако большинство ЛС могут достаточно свободно проникать через различные биологические мембраны и распространяться по всему организму. Гидрофильные (водорастворимые) ЛС, имеющие малый молекулярный вес, легко проходят во внеклеточные области, но не могут проникнуть через мембраны клеток и/или через гематоэнцефалический барьер. Липофильные (жирорастворимые) ЛС легко проникают через биологические мембраны и обычно быстро распространяются по всему организму. Нерастворимые в жирах и воде ЛС могут проникать в мембраны клеток только через поры в мембране или при наличии особой трансмембранной энергозависимой транспортной системы, т.е. через пути активного транспорта. В тех случаях, когда концентрация свободной формы ЛС в плазме крови выше, чем в органах и тканях организма, они диффундируют в ткани. Однако в тех случаях, когда для поступления ЛС в клетку необходимо наличие специального транспортного агента, который является лимитирующим звеном поступления

ЛС в клетку, это условие может быть нарушено. Уменьшение свободной концентрации ЛС в плазме крови ниже уровня его содержания в тканях и органах организма изменяет направление распределения препарата, и он начинает двигаться в обратном направлении — из тканей в кровь. Необходимо помнить, что распределение ЛС во многом зависит от функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Например, у пациентов с застойной сердечной недостаточностью кровоснабжение тканей и органов значительно уменьшено, что, естественно, влечет за собой нарушение распределения ЛС в организме.

3.4. Связывание лекарственных средств с белками плазмы крови

ЛС, попадая в циркуляторное русло (кровеносное или лимфатическое) в зависимости от особенностей своей химической структуры в большей или меньшей мере взаимодействует и связывается с белками плазмы крови и, как следствие этого, теряет свою способность проникать через мембраны клеток и взаимодействовать с рецепторами, т.е. становится фармакологически неактивным. Особенно активно ЛС связываются с альбуминами плазмы крови, количество которых у здоровых молодых людей составляет приблизительно 50 г/л. В значительно меньшей степени ЛС связывают а- и β -глобулинами. В циркуляторном русле свободная и связанная с белками часть ЛС находятся в состоянии постоянного динамического равновесия, т.е. белки плазмы играют роль депо ЛС, регулирующего баланс между неактивной формой ЛС и его свободной биологически активной фракцией.

Биологическая роль этого феномена такова, что каждая молекула активной формы ЛС, покинувшая циркуляторное русло, тут же возмещается за счет диссоциации ЛС из неактивного, связанного с белком плазмы состояния. Однако эта ситуация возможна только для ЛС, имеющих одинаковое сродство к белкам плазмы крови и тканям организма. В клиническом плане способность ЛС связываться с белками играет существенную роль в ситуациях, когда с белками связывается более 80 % поступившего в циркуляторное русло препарата. В тех же случаях, когда ЛС связывается с белками плазмы менее чем на 80 %, за поддержание равновесия концентрации ЛС в плазме крови и органах-мишенях ответственны другие механизмы.

В силу того, что связи ЛС с белками плазмы носят неспецифичный характер, т.е. непрочны, возникает конкуренция ЛС за места связывания, т.е. одно ЛС может вытеснять другое из связи с белком. Это особенно важно для ЛС, имеющих очень высокую способность связывания с белками плазмы. Например, вытеснение ЛС из связи с белками с 96 до 94 % приводит к увеличению в

1,5 раза концентрации активной формы ЛС в плазме крови, что, естественно, влечет за собой изменение интенсивности фармакологического эффекта. Это очень опасно для ЛС, имеющих узкую терапевтическую широту.

Например, сердечный гликозид дигитоксин имеет высокую связь с белками плазмы (95—97 %). Такие ЛС, как непрямые антикоагулянты (неодикумарин, фепромарон и др.) или антисклеротический препарат клофибрат, также имеющие высокое сродство к белкам плазмы (90—95 %), могут вытеснять дигитоксин из его связи с белками. Вытеснение даже 1 % дигитоксина из связи с белками приводит к существенному увеличению концентрации в плазме крови активной формы препарата и, как следствие, возрастанию риска развития гликозидной интоксикации.

Необходимо также помнить, что у больных с гипопропротеинемией (пониженным содержанием белка в плазме крови) ЛС следует назначать в меньших дозах вследствие возможного увеличения их эффективной концентрации в организме. По этой же причине пожилым людям следует назначать меньшие дозы ЛС, так как у них уровень альбуминов в крови снижен на 10—15 %.

3.5. Биотрансформация лекарственных средств в организме

ЛС, поступившие в организм, являются для него ксенобиотиками, т.е. чужеродными агентами, следовательно, они подлежат выведению. Комплекс физико-химических и/или биохимических реакций, в результате которых ЛС превращается в более полярное (водорастворимое) соединение, т.е. продукт, который легче выводится из организма, называется *биотрансформацией*. Как правило, химические соединения, образовавшиеся в результате биотрансформации ЛС, менее активны и менее токсичны, вместе с тем возможно образование как более токсичных, так и более фармакологически активных соединений. Например, в результате биотрансформации глюкокортикоидного гормона кортизола образуется более фармакологически активный гормон — гидрокортизон, а в результате биотрансформации противокашлевого препарата кодеина образуется наркотический анальгетик морфин, или же в результате биотрансформации антиаритмического препарата II класса лидокаина образуется токсичное соединение моноэтилглицин, обладающее судорожной активностью.

Биотрансформация может происходить во многих органах и тканях организма (почки, стенка кишечника, легкие, плазма крови т.д.). Однако наибольшее количество ЛС метаболизируется в печени.

Большинство ферментов печени, участвующих в метаболизме ЛС, находится в ее эндоплазматическом ретикулуме, который представляет собой систему внутриклеточных мембран. С опреде-

ленной степенью достоверности можно сказать, что структурной единицей этих внутриклеточных мембран является микросома. Роль этих внутриклеточных мембран заключается в том, что в них происходят необходимые для поддержания жизнедеятельности организма метаболические процессы. Помимо этого, они осуществляют биотрансформацию ЛС. Отсюда и название процессов метаболизма ЛС, протекающих с участием ферментов эндоплазматического ретикулума печени, — *микросомальная биотрансформация*. Помимо эндоплазматического ретикулума биотрансформация ЛС в клетках печени может происходить при помощи ферментных систем, расположенных как в цитозоле, так и в митохондриях гепатоцитов. Этот вид метаболизма ЛС в клетках печени носит название *немикросомальной биотрансформации*.

С практической точки зрения биотрансформация ЛС представляет собой двухфазный взаимосвязанный химический процесс. Как правило, химические реакции I фазы носят не синтетический характер, а химические реакции II фазы в основном синтетические.

Химические реакции I фазы (микросомальной и немикросомальной биотрансформации ЛС) — это реакции восстановления, окисления или гидролиза. В результате этих реакций в молекуле биотрансформируемых ЛС появляется активный радикал. Этот радикал в молекуле ЛС необходим для реализации II фазы биотрансформации — синтетического метаболизма.

Химические реакции II фазы (синтетической биотрансформации ЛС) происходят благодаря соединению молекул ЛС с полярными (растворимыми в воде) эндогенными молекулами (глюкуроновая кислота, глицин, сульфат, вода и др.). Эти синтетические химические реакции происходят благодаря тому, что в I фазу метаболизма в молекуле ЛС появился активный радикал, к которому и присоединяются молекулы эндогенных веществ, например, глюкуроновой кислоты. В результате этой синтетической реакции образуются растворимые в воде конъюгаты (комплексы), которые выводятся с мочой. Следует подчеркнуть, что если в первую фазу биотрансформации ЛС, как правило, образуются биологически активные метаболиты, то химические соединения, образовавшиеся во II фазу, в своем большинстве практически полностью биологически неактивны.

На биотрансформацию ЛС оказывает непосредственное влияние достаточно большое количество разнообразных факторов: возраст, пол, особенности питания, вредные привычки и т.д. Однако наиболее важную роль в процессе биотрансформации ЛС играет функциональное состояние печени и особенности печеночного кровообращения. Так, например, у больных с циррозом печени нарушения биотрансформации ЛС будут связаны не только со снижением их метаболизма в клетках печени, но и с наличием портальных анастомозов, благодаря которым определенная часть

ЛС будет, попадать в системное кровообращение, минуя печень, т.е. будет нарушена пресистемная элиминация препаратов. Необходимо также отметить, что при поражении ткани печени возможно усиление токсического влияния ЛС на ЦНС, что может привести к развитию токсических энцефалопатий.

3.6. Экскреция (выведение) лекарственных средств

Экскреция ЛС и/или их метаболитов через различные выделительные системы организма (почки, печень, кишечник, легкие, кожу, слюнные, сальные, потовые железы и т.д.) представляет собой конечный этап фармакокинетических процессов.

Экскреция ЛС почками. Почки являются основным органом, выводящим из организма ЛС и их метаболиты. Оценку скорости выведения ЛС с мочой можно произвести, используя такой показатель, как почечный клиренс (C/):

где K — концентрация ЛС в моче (мкг/мл или нг/мл); V — скорость мочеотделения (мл/мин); K_n — концентрация ЛС в плазме крови (мкг/мл или нг/мл).

Основными механизмами экскреции ЛС в почках служат: клубочковая фильтрация; канальцевая экскреция; канальцевая реабсорбция.

При *клубочковой фильтрации* в клубочках почек фильтруется вода и низкомолекулярные ЛС с молекулярной массой ниже 50 000. В силу того, что молекулярная масса большинства ЛС не превышает 10 000, то за счет этого механизма экскреции из организма выводится подавляющая часть ЛС. Необходимо отметить, что таким путем могут выделяться только не связанные с белками ЛС, так как молекулярная масса белков плазмы крови превышает 65 000 — 70 000 и связанные с ними ЛС просто не могут попасть в почечные клубочки. По этой же причине не фильтруются ЛС с молекулярной массой более 60 000. Физиологическая основа фильтрации заключается в разности гидростатического давления между сосудами клубочка и полостью капсулы почечного клубочка (пассивная диффузия). Скорость и полнота клубочковой фильтрации во многом зависят от состояния микроциркуляторного русла, вследствие чего в случае нарушения микроциркуляции в ткани почки (шок, коллапс, синдром длительного сдавливания и т.д.) клубочковая фильтрация может быть резко нарушена.

Канальцевая экскреция представляет собой активный энергозависимый процесс переноса веществ против градиента концентрации, осуществляемый специальными трансмембранными транс-

портными ферментами в проксимальном отделе почечных канальцев. ЛС, экскретируемые таким путем, представляют собой слабые органические кислоты (антибиотики группы пенициллина, мочегонные средства фуросемид и гипотиазид, аминокислоты, нестероидные противовоспалительные — салицилаты, бутадион и др.) и слабые органические основания (например, гистамин, психостимулятор фенамин, агонист O_2 -дофаминовых рецепторов дофамин и др.). Так как этот процесс является энергозависимым, то в случае нарушения процессов энергетического обмена в почках (интоксикация, гипоксия, ишемия) он может быть нарушен.

Канальцевая реабсорбция — ЛС происходит в дистальных канальцах по принципу диффузии по градиенту концентрации. В клубочковом фильтрате концентрация ЛС такая же, как и в плазме крови. Однако в процессе продвижения ЛС по извитым канальцам в сторону дистального отдела их концентрация в фильтрате повышается, а поскольку эпителию канальцев присущи все свойства липидных мембран, то происходит обратная диффузия ЛС из фильтрата, где концентрация повышена, обратно в плазму крови. Естественно, что реабсорбции легко подвержены ЛС, растворимые в липидах.

Увеличение реабсорбции ЛС может играть важную роль и в развитии токсических эффектов. Поэтому уменьшение реабсорбции ЛС при их передозировке — способ борьбы с интоксикацией. Например, при отравлении ацетилсалициловой кислотой моча закисляется, вследствие чего молекулы ацетилсалициловой кислоты находятся в неионизированной форме и легко реабсорбируются, т.е. их экскреция снижается. В этом случае защелачивание мочи путем назначения пациенту гидрокарбоната натрия приводит к тому, что молекулы ацетилсалициловой кислоты станут более ионизированы, т.е. менее растворимыми в жирах и, как следствие этого, будут хуже реабсорбироваться, что повлечет за собой усиление экскреции почками ацетилсалициловой кислоты.

Экскреция ЛС печенью. ЛС, метаболизирующиеся печенью, могут выделяться с желчью в кишечник. При этом часть ЛС элиминирует с каловыми массами, а часть ЛС в результате деконъюгации под воздействием ферментов кишечника реабсорбируется в плазму крови. Этот феномен называется *жеченочно-кишечной* или *энтерогепатической циркуляцией*. Способность печени экскретировать ЛС с желчью можно использовать и с терапевтической целью. Например, при воспалительных заболеваниях желчевыводящих путей назначают антибиотики, экскретируемые печенью в неизмененном виде (например, тетрациклин, эритромицин), что приводит к резкому увеличению их концентрации в желчи и реализации местного антимикробного действия.

Экскреция ЛС легкими. Через легкие из организма экскретируются в основном газообразные ЛС (средства для ингаляционного наркоза) и этиловый спирт. Экскреция этанола (этилового спир-

та) легкими имеет большое практическое значение, так как содержание этанола в выдыхаемом воздухе прямо пропорционально его содержанию в крови.

ЛС также могут экскретироваться из организма с потом, слезной жидкостью, слюной, вагинальным секретом и т.д. Однако с практической точки зрения эти пути выведения ЛС из организма существенного значения не имеют.

Особое место занимает экскреция ЛС с молоком кормящей матери. Это обусловлено тем, что находящиеся в молоке ЛС, попав в организм новорожденного, могут оказать на него самое разнообразное, в том числе, и повреждающее действие (подробно этот вопрос будет рассмотрен далее — см. стр. 83).

ГЛАВА 4 ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В настоящее время стало очевидным, что ЛС, используемые при лечении различных заболеваний, сами могут стать причиной развития тяжелых патологических состояний. Согласно статистическим данным, ЛС проявляют свое вредное действие у 10—20 % амбулаторных больных и у 25—50 % больных, подвергавшихся интенсивной терапии. Более того, в 0,5 % случаев эти вредные воздействия ЛС оказываются опасными для жизни, а у 0,2 % пациентов приводят к смерти.

В соответствии с принятым в настоящее время определением Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) к побочному действию ЛС относят «любую реакцию на ЛС, вредную или нежелательную для организма, которая возникает при его использовании для лечения, диагностики и профилактики заболеваний».

С практической точки зрения, необходимо различать побочное (токсическое) действие ЛС и побочный (сопутствующий) эффект ЛС. Под термином «побочное действие ЛС» всегда понимают вредное действие ЛС на организм больного. Например, блокатор кальциевых каналов нифедипин у многих пациентов вызывает отеки нижних конечностей; антиаритмик III класса амиодарон вызывает отложение пигмента в роговой оболочке глаза; гипотензивное средство центрального действия метилдофа у большинства пациентов в первую неделю приема вызывает ортостатическую гипотензию. Под побочным (сопутствующим) эффектом ЛС понимают спектр фармакологических эффектов препарата, не наносящих вреда здоровью пациентов, но «бесполезных» при лечении данной конкретной патологии. Например, в спектр фармакологической активности ацетилсалициловой кислоты входят ее противовоспалительные (препарат был создан как нестероидное противовоспалительное и жаропонижающее средство) и антиагрегаци-

онные свойства. В настоящее время ацетилсалициловую кислоту широко используют как антиагрегант для профилактики тромботических осложнений у больных ИБС и профилактики преходящих нарушений мозгового кровообращения. Входящие в спектр ее фармакологической активности противовоспалительные и жаропонижающие свойства для данной категории больных безвредны, но и бесполезны.

Принципиально побочное действие делится на две основные группы:

1. Побочное действие ЛС, отмеченное у большинства пациентов при увеличении дозы препарата и связанное с превышением обычно известного фармакологического действия.

К таким побочным реакциям можно отнести ортостатическую гипотензию, характерную для многих ЛС (гипотензивные — апрессин, клофелин, пентамин и др., антиаритмики — новокаин-амид, нейролептик аминазин и др.), гипогликемию (резкое понижение сахара в крови, например, после применения неселективного (3-адреноблокатора пропранолола), гипокалиемию (резкое понижение уровня калия в крови, например, при приеме ти-азидных или петлевых мочегонных средств), аритмогенность (т.е. способность вызывать или усиливать нарушения ритма сердца) у многих антиаритмических препаратов и т.д.

2. Побочное действие ЛС, не относящееся к их известному фармакологическому действию.

Эту группу побочных реакций ЛС составляют: иммунологически обусловленное побочное действие (см. подробно стр. 51) и генетически обусловленные побочные реакции. Например:

у пациентов, страдающих генетически обусловленным заболеванием болезнью Виллебранда (ангиогемофилией — наследственной болезнью, характеризующейся резким увеличением времени кровотечения из-за пониженного содержания в организме VIII фактора свертываемости крови), даже назначение малых доз ацетилсалициловой кислоты может вызывать массивное кровотечение;

назначение пациентам с генетически обусловленной недостаточностью фермента глюкозо-6-фосфогидрогеназы, играющего важную роль в обмене углеводов (в том числе и в эритроцитах) противомикробного препарата примахина может привести к развитию гемолитического криза (массивному распаду эритроцитов в кровеносном русле).

Такой вид побочного действия ЛС называется *идиосинক্রазией*. Идиосинкразия, как правило, обусловлена врожденной энзимопатией (отсутствием или нарушением активности каких-либо ферментов). Однако идиосинкразия может иметь и приобретенный характер. В этом случае энзимопатия развивается вследствие перенесенных или имеющихся заболеваний.

Другая классификация побочного действия ЛС основана на их фармакокинетических характеристиках:

побочное действие ЛС, возникающее при их терапевтических концентрациях в плазме крови (спазм бронхов при применении неселективных (3-адреноблокаторов);

побочное действие ЛС, возникающее при токсических концентрациях в плазме крови, т. е. при передозировке препаратов;

побочное действие ЛС, не связанное с их концентрацией в плазме крови (дисбактериоз, т.е. качественные и количественные нарушения естественной микрофлоры кишечника, вызванные длительным приемом антибиотиков).

Однако для практических медицинских работников наиболее удобна классификация побочного действия ЛС по патогенетическому принципу:

побочное действие ЛС, связанное с их фармакологическими свойствами;

токсические осложнения, обусловленные относительной и абсолютной передозировкой ЛС;

побочное действие ЛС, вызванное повышенной тканевой чувствительностью (идиосинкразия, аллергические реакции);

побочное действие ЛС, вызванное особенностями функционального состояния организма;

синдром отмены;

синдром «обкрадывания»;

синдром «рикошета»;

лекарственная зависимость;

лекарственная устойчивость;

парамедикаментозное побочное действие ЛС.

4.1. Побочное действие лекарственных средств, связанное с их фармакологическими свойствами

Под таким видом побочного действия понимают фармакологическое действие, развивающееся при приеме лекарственных средств в терапевтических дозах и обусловленное их влиянием на однотипные рецепторы, расположенные в различных органах и тканях организма, либо на другие типы рецепторов и/или специализированные участки воспринимающих тканей органов-мишеней. Подобный тип побочного действия ЛС достаточно широко распространен. Например:

неселективный β_1 - и β_2 -адреноблокатор пропранолол, блокируя β_1 -адренорецепторы сердечной мышцы, уменьшает частоту и силу сердечных сокращений. Этот эффект препарата нашел свое применение для лечения пациентов с ИБС и артериальной гипертензией. Вместе с тем, препарат также блокирует β_2 -адренорецепторы, расположенные в бронхах, вызывая повышение тонуса их гладкой мускулатуры, что у пациентов с бронхообструктивным синдромом может спровоцировать бронхоспазм, т.е. про-

пропранолол в среднетерапевтических дозах, влияя на (3-адренорецепторы сердца и легких, с одной стороны, оказывает положительное действие при ИБС, а с другой стороны, вредное побочное действие, проявляющееся ухудшением течения бронхообструктивного синдрома;

препарат нифедипин, блокируя медленные кальциевые каналы в гладкомышечных клетках сосудов, преимущественно артериол, понижает артериальное давление, т.е. формирует терапевтический гипотензивный эффект, и вместе с тем оказывает аналогичное влияние на гладкомышечные клетки кишечника, способствуя развитию запоров, т.е. оказывает побочное, вредное воздействие на организм.

Еще один пример побочного действия ЛС, связанного с их фармакологическими свойствами. Кардиотоническое (усиливающее силу сердечных сокращений) действие сердечных гликозидов, применяемых в терапии сердечной недостаточности, связано с их способностью блокировать мембранную K^{+} , Na^{+} -АТФазу сократительных кардиомиоцитов (мышечных клеток сердца). Блокада же сердечными гликозидами мембранной АТФазы гладкомышечных клеток сосудов приводит к их сокращению и, тем самым, к повышению общего периферического сопротивления, т.е. реализуется вредное, побочное действие препарата, так как повышение общего периферического сопротивления увеличивает нагрузку на сердечную мышцу.

4.2. Токсические осложнения, обусловленные относительной и абсолютной передозировкой лекарственных средств

Как правило, в основе развития токсического (повреждающего) действия ЛС лежит чрезмерное повышение его концентрации в плазме крови и/или органах и тканях организма.

Такое повреждающее действие ЛС, с одной стороны, может быть обусловлено передозировкой, т.е. приемом чрезмерного количества препарата, а с другой стороны, нарушением его фармакокинетики (снижение связи с белком и, как следствие этого, повышение содержания его активной фракции в плазме крови; замедление биотрансформации; снижение почечной экскреции и т.д.).

Токсическое действие ЛС можно подразделить как на общее и местное, так и на органоспецифичное (нейро-, нефро-, гепато-, ототоксичность и т.д.).

Местное токсическое действие ЛС может проявиться, например, в виде образования абсцесса на месте в/м введения 40 %-го раствора глюкозы или в виде флебита (воспаления стенки вены) на месте в/в введения цитостатического препарата эмхибина.

Общее (генерализованное, системное) побочное действие ЛС характеризуется системным проявлением повреждающего (вредного) действия препарата. Например, ортостатическая гипотензия после введения ганглиоблокатора пентамина или резкая гипотония после введения антиаритмика I класса новокаинамида. К системному токсическому эффекту можно отнести угнетение кроветворения при лечении цитостатиками. Достаточно часто токсическое действие проявляется у ЛС, обладающих малой терапевтической широтой, лечение которыми проводится длительное время (например, антиаритмиками I класса — хинидином, новокаинамидом, аллапинином и др.; сердечными гликозидами и т.д.).

Общее токсическое действие могут проявлять и ЛС, назначаемые в терапевтических дозах, но способные кумулироваться (накапливаться) в организме, например, сердечные гликозиды (дигоксин, целанид и др.).

Общее токсическое действие ЛС может быть обусловлено и нарушением функционального состояния органа, посредством которого оно выводится из организма. В этих случаях препарат, назначенный в терапевтической дозе, будет постепенно накапливаться в организме, в результате чего его концентрация превысит терапевтическую. Например, при нарушении метаболической функции печени в организме накапливаются липофильные ЛС (снотворные средства, транквилизаторы, антикоагулянты непрямого действия и т.д.), а при нарушении выделительной функции почек в организме накапливаются ЛС, выводящиеся с мочой (например, сердечные гликозиды — строфантин и коргликон).

Ряд ЛС оказывает органоспецифичное, т.е. реализующееся в каком-либо конкретном органе, токсическое действие.

Нейротоксическое (повреждающее ткани нервной системы) действие. Например, противомикробный препарат из группы фторхинолонов ломефлоксацин вызывает бессонницу, головокружение, головную боль; антибиотик из группы тетрациклинов миноциклин вызывает вестибулярные нарушения, головокружение, атаксию.

Другим примером нейротоксического действия является повреждающее ЦНС действие местного анестетика новокаина и близкого к нему по химической структуре антиаритмического препарата I класса новокаинамида. При их в/в введении возможно развитие головокружения, парестезии (неприятные ощущения, чаще в конечностях, проявляющиеся онемением, покалыванием, жжением, «ползанием мурашек» и т.д.), двигательного возбуждения и т.д. Антибиотик для лечения больных туберкулезом циклосерин может даже вызвать развитие психозов, галлюцинаций, псевдоэпилептических припадков.

Гепатотоксическое (повреждающее ткани печени) действие. Например, антибиотики-линкозамиды (линкомицин и клиндамицин) вызывают желтуху с повышением уровня в плазме крови

печеночных трансаминаз, свидетельствующим о поражении ткани печени.

Нефротоксическое (повреждающее ткани почки) действие развивается в силу того, что большинство ЛС, выделяемых почками, могут вызвать поражение тканей почек вследствие прямого контакта с ними. Развитие так называемой лекарственной нефропатии могут вызывать такие ЛС, как антибиотики-аминогликозиды (амикацин, гентамицин, канамицин), препарат, содержащий золото (кризанол), соли висмута (бийохинол и бисмоверол) и др.

Ототоксическое (повреждающее органы слуха) действие. Например, длительный прием антибиотиков-аминогликозидов может привести к снижению слуха, вплоть до развития необратимой глухоты.

Гематотоксическое (угнетающее кроветворение) действие оказывает большинство цитостатических средств, так как помимо действия на опухолевые клетки они, как правило, оказывают угнетающее влияние на кроветворную систему (костный мозг).

Повреждение органов зрения. Например, антиаритмик III класса амиодарон, содержащий в своей химической структуре йод, может вызвать микроотслойку сетчатки глаза, неврит зрительного нерва, при этом роговица глаза может приобрести голубоватый оттенок.

К особым видам органотоксического действия ЛС относят *мутагенное* (повреждающее хромосомный аппарат мужских и женских половых клеток, а также плод). ЛС, обладающие мутагенным действием, как правило, широко в клинике не применяются ввиду их способности вызывать хромосомные aberrации (отклонение от нормы структуры хромосом), т.е. способности оказывать потенциальное повреждающее действие на плод. Обычно терапия ЛС, обладающими мутагенностью, проводится только по жизненным показаниям — для лечения онкологических больных цитостатиками или подавления иммунитета иммуносупрессорами с целью предотвращения реакции тканевой несовместимости при пересадке органов и тканей и т.п. В этих случаях пациентов необходимо предупредить о возможности мутагенного действия ЛС и оговорить минимальный срок, в течение которого им следует воздержаться от зачатия детей. Например, пациентам, принимавшим иммуносупрессор азатиоприм, рекомендуется: мужчинам в течение 3 месяцев, а женщинам — в течение года после окончания приема препарата воздерживаться от зачатия детей. Особенно часто хромосомные aberrации как в терапевтических, так и в токсических дозах оказывают цитостатики.

Если количество мутагенных препаратов в клинике незначительно, то количество ЛС, оказывающих повреждающее действие на плод, достаточно велико и, к сожалению, такой вид побочного действия ЛС не всегда удается выявить на доклинической ста-

дии изучения препарата. Например, широкое применение в начале 1960-х гг. снотворного препарата талидомида привело к тому, что в Германии и Англии родилось около 7 000 детей с врожденной патологией конечностей. Только после конгресса гинекологов в г. Киле (Германия) удалось выяснить, что в основе данной патологии лежит повреждающее действие на плод талидомида.

Сложность этого вопроса заключается еще и в том, что до 60—80 % беременных женщин во время беременности принимают ЛС зачастую без консультации врача, т.е. занимаются самолечением.

В зависимости от сроков беременности выделяют 3 типа повреждающего действия ЛС на плод: эмбриотоксическое (0—3 нед. после оплодотворения); тератогенное (4—10 нед. после оплодотворения); фетотоксическое (10—36 нед. после оплодотворения).

Особенности повреждающего действия ЛС на плод будут подробно рассмотрены далее (см. стр. 85).

Также в особый вид токсичности ЛС выделяют онкогенность. *Онкогенность* — это способность ЛС вызывать злокачественные новообразования. Если у препарата выявляют такое побочное действие, его тут же запрещают к клиническому применению.

4.3. Побочное действие лекарственных средств, вызываемое повышенной тканевой чувствительностью

Идиосинкразия — это врожденная гиперчувствительность к ЛС, обусловленная, как правило, наследственными (генетическими) энзимопатиями (подробно рассмотрено — стр. 46).

Аллергические реакции. Если идиосинкразия развивается на первый прием ЛС, то аллергическая реакция на препарат всегда реализуется только после его повторного приема, т.е. в тех случаях, когда организм пациента был предварительно к нему сенсибилизирован. Другими словами, под аллергической реакцией на ЛС понимают такой вид взаимодействия ЛС или его метаболита с организмом человека, в результате которого при повторном приеме препарата развивается патологический процесс.

Так как большинство ЛС имеют относительно небольшую молекулярную массу, они не могут рассматриваться как полные антигены (вещества, имеющие достаточно большую молекулярную массу — белки, пептиды, полисахариды и т.д.), а являются неполными антигенами — гаптенами. ЛС становятся полным антигеном лишь после того, как попав в организм больного, образуют комплекс с белками.

Выделяют 4 принципиальные типа аллергических реакций с участием ЛС.

Первый тип аллергической реакции организма на ЛС — *реактивный* (или аллергические реакции немедленного типа — анафилактика). Этот тип аллергической реакции развивается в тех случа-

ях, когда ЛС, впервые попавшие в организм, сенсibilизируют ткани и фиксируются на тучных клетках. В качестве антител в этом случае выступает иммуноглобулин Е (IgE), который и взаимодействует с рецепторами тучных клеток. При повторном приеме этих же ЛС иммуноглобулин Е стимулирует выход из них так называемых медиаторов аллергии — гистамина, брадикинина, простагландинов, серотонина и т.д. Результатом резкого выброса в кровь медиаторов аллергии является снижение АД, повышение проницаемости капилляров, отек тканей и т.д. вплоть до развития анафилактического шока. Аллергические реакции реагинового типа могут вызывать различные вакцины, сыворотки, антибиотики группы пенициллина, местный анестетик новокаин и др.

Второй тип аллергической реакции организма на ЛС — *цитотоксическая реакция* — развивается в том случае, когда ЛС, впервые попав в организм, образует с белками, расположенными на мембране форменных элементов крови, антигенные комплексы. Образовавшиеся комплексы воспринимаются организмом как чужеродные белки и к ним вырабатываются специфические антитела. При повторном приеме ЛС антитела взаимодействуют с антигенными комплексами, расположенными на мембране форменных элементов крови, в результате чего развивается иммунная цитотоксическая реакция. В тех случаях, когда иммунная цитотоксическая реакция происходит на мембране тромбоцитов, развивается тромбоцитопения (уменьшение числа тромбоцитов в плазме крови), а если реакция происходит на мембране эритроцитов, развивается гемолитическая анемия и т.д.

Цитотоксическую аллергическую реакцию могут вызывать антибиотики группы пенициллина и цефалоспоринов, антиаритмик I класса хинидин, гипотензивное средство центрального действия метилдофа, нестероидные противовоспалительные средства из группы салицилатов и т.д.

Третий тип аллергической реакции организма на ЛС — образование *иммунных токсических комплексов* — развивается в тех случаях, когда ЛС, впервые попав в организм, вызывает образование токсических иммунных комплексов с участием иммуноглобулинов М и G (IgM, IgG), наибольшая часть которых образуется в эндотелиальных клетках сосудов. При повторном поступлении ЛС в организм происходит повреждение сосудистой стенки вследствие высвобождения биологически активных веществ (брадикинин, гистамин и т.д.). В зону реакции привлекаются лимфоциты и развивается воспалительный процесс. Клинически это проявляется васкулитами, альвеолитами, нефритами и т.д. К этому типу аллергических реакций относится сывороточная болезнь, которая проявляется лихорадкой, болью в суставах, увеличением лимфатических узлов, кожной зудящей сыпью. Заболевание развивается постепенно и достигает своего максимума к 8—10 дню от момента повторного приема препарата.

Четвертый тип аллергической реакции организма на ЛС — *аллергическая реакция замедленного типа* — развивается через 24—48 ч от момента повторного приема ЛС. Впервые попавшее в организм больного ЛС вызывает появление на Т-лимфоцитах антиген-специфических рецепторов. При повторном поступлении происходит взаимодействие молекул ЛС с сенсibilизированными Т-лимфоцитами, в результате чего происходит выделение биологически активных веществ — лимфокининов, например, интерлейкина-2, оказывающих повреждающее действие на ткани. Этот тип аллергических реакций обычно развивается при трансдермальном способе применения ЛС, например, пробы Манту и Пирке (аллергические пробы для диагностики туберкулеза).

По интенсивности клинических проявлений аллергические реакции организма на ЛС подразделяются: на фатальные, тяжелые, средней тяжести и легкие формы.

К *фатальным* (смертельным) аллергическим реакциям, например, относится аллергический шок.

Примером *тяжелых* аллергических реакций является, например, развитие синдрома Морганьи—Адамса—Стокса — обратимая внезапная потеря сознания, сопровождающаяся судорогами, бледностью, сменяющейся цианозом, нарушением дыхания, резкой гипотонией. Этот синдром может развиваться как результат аллергической реакции на антиаритмик I класса хинидин.

Реакция *средней тяжести* — это, например, приступ бронхиальной астмы в ответ на повторный прием нестероидного противовоспалительного препарата ацетилсалициловой кислоты, так называемая «аспириновая» астма.

Естественно, что тяжелые и средние проявления аллергической реакции на ЛС требуют немедленной отмены препарата и проведения специальной десенсибилизирующей терапии.

Легкие формы аллергической реакции, как правило, не требуют специальной десенсибилизирующей терапии и быстро проходят при отмене вызвавшего аллергию препарата.

Кроме того, аллергические реакции на ЛС по времени их возникновения подразделяются: на *острые* — возникают мгновенно или в течение нескольких часов от момента повторного приема ЛС (например, анафилактический шок); *подострые* — возникают в течение нескольких часов или первых 2 сут от момента повторного приема ЛС (например, тромбоцитопения); *замедленного или отсроченного типа* (например, сывороточная болезнь).

Следует также помнить, что возможно и развитие перекрестной аллергии на ЛС, т.е. в тех случаях, когда у пациента существует аллергия на какое-нибудь ЛС, например, сульфаниламидный препарат сульфамидазин, то на первый прием сульфаниламидного препарата сульфадиметоксина, близкого к нему по химической структуре, возможно развитие аллергической реакции.

4.4. Побочное действие лекарственных средств, вызванное изменением функционального состояния организма

Этот вид побочного действия ЛС может возникать у пациентов, страдающих заболеванием каких-либо органов, при назначении ЛС в среднетерапевтических дозах.

При назначении сердечных гликозидов в среднетерапевтических дозах пациентам с острым инфарктом миокарда возможно развитие грубых нарушений сердечного ритма вследствие вызываемого этими препаратами положительного инотропного действия, т.е. усиления сократительной функции миокарда, что влечет за собой усиление потребности сердца в кислороде, ухудшение состояния очага ишемии и т.д. Вместе с тем, тот же пациент до развития инфаркта мог принимать сердечные гликозиды в среднетерапевтических дозах без развития каких-либо побочных эффектов.

При наличии у пациента аденомы предстательной железы в случае назначения ему в среднетерапевтических дозах ЛС, обладающего М-холиноблокирующим (атропиноподобным) действием, например антиаритмика I класса дизопирамида, возможно развитие острой задержки мочи из-за снижения препаратом тонуса гладкой мускулатуры мочевого пузыря и повышения тонуса сфинктеров мочевого пузыря. У пациентов, не страдающих аденомой предстательной железы, при применении дизопирамида в среднетерапевтических дозах развитие острой задержки мочи маловероятно. Острую задержку мочи у пациентов с аденомой предстательной железы могут вызвать и наркотические анальгетики (например, морфин), которые вызывают повышение тонуса сфинктера мочевого пузыря.

Подобных примеров можно привести очень много, но наибольшее клиническое значение имеет нарушение фармакодинамики и фармакокинетики ЛС при назначении их в среднетерапевтических дозах пациентам, страдающим заболеванием печени и почек. У больных с такого рода заболеваниями может нарушаться как скорость метаболизма, так и скорость выведения из организма самых разнообразных ЛС, в результате чего повышается их концентрация в плазме крови и реализуется их токсическое действие. Поэтому для этой категории больных дозы ЛС подбирают строго индивидуально. Например, у пациентов со сниженной выделительной функцией почек дозу ЛС, элиминирующихся (выделяющихся) почками, подбирают строго в зависимости от величины почечного клиренса. В настоящее время для препаратов, экскретирующихся почками, в аннотациях приводят расчет дозировки для пациентов с нарушенной выделительной функцией почек. Например, при назначении противовирусного препарата ацикловира такого рода больным его всегда дозируют следующим образом: при клиренсе креатинина

(КК) больше 50 мл/мин его назначают по 5 мг/кг каждые 8 ч, при снижении КК до 25—50 мл/мин — по 5 мг/кг каждые 12 ч, при КК 10—25 мл/мин — по 5 мг/кг каждые 24 ч, а при КК ниже 10 мл/мин — по 2,5 мг/кг каждые 24 ч сразу же после гемодиализа.

4.5. Синдром отмены лекарственных средств

У пациентов, как правило, длительно принимающих определенные ЛС (антигипертензивные препараты центрального действия, например, клофелин, (3-адреноблокаторы — пропранолол, антикоагулянты непрямого действия — неодикумарин, антиангинальные ЛС из группы органических нитратов и другие), внезапное прекращение их приема может повлечь за собой резкое ухудшение их состояния. Например, при внезапном прекращении приема антигипертензивного препарата клофелина возможно развитие гипертонического криза (подробно о способах профилактики и побочном действии ЛС см. на стр. 242).

4.6. Синдром «обкрадывания»

В широком смысле слова под синдромом «обкрадывания» понимают такой вид побочного действия, когда ЛС, улучшающее функциональное состояние органа, вызывает параллельное ухудшение функционального состояния других органов или систем организма. Наиболее часто синдром «обкрадывания» наблюдается на уровне циркуляторного кровеносного русла в тех случаях, когда расширение под влиянием вазодилататоров одних сосудистых областей и, следовательно, улучшение кровотока в них, приводит к ухудшению кровотока в других прилегающих к ним сосудистых областях. Конкретно этот вид побочного действия ЛС можно рассмотреть на примере синдрома коронарного «обкрадывания».

Синдром коронарного «обкрадывания» развивается в тех случаях, когда две ветви коронарной артерии, отходящие от одного магистрального сосуда, например, от левой коронарной артерии, имеют разную степень стеноза (сужения). При этом одна из ветвей поражена атеросклерозом незначительно и сохраняет способность расширяться или сужаться в ответ на изменение потребности миокарда в кислороде. Другая же ветвь существенно поражена атеросклеротическим процессом и поэтому постоянно максимально расширена, даже при низкой потребности миокарда в кислороде. Назначение в этой ситуации пациенту какого-либо артериального вазодилататора, например, дипиридамола, может вызвать ухудшение питания той области миокарда, которая кровоснабжается пораженной атеросклерозом коронарной артерией, т.е. спровоцировать приступ стенокардии (рис. 10).

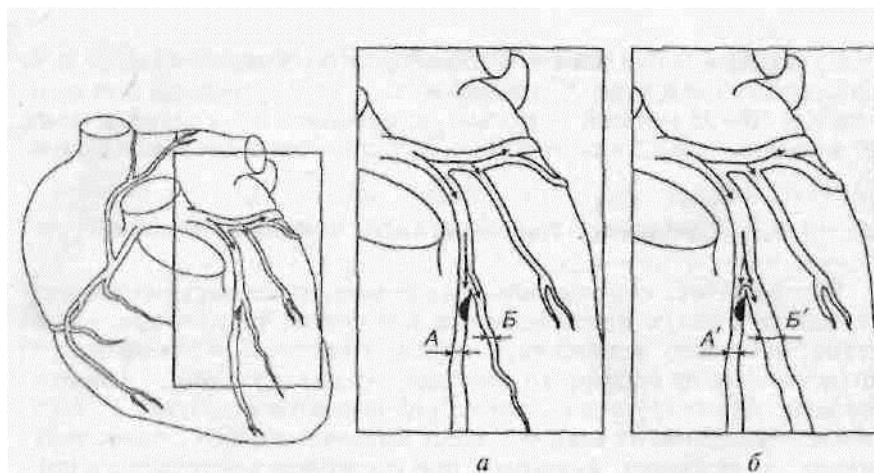


Рис. 10. Схема развития синдрома коронарного «обкрадывания»:

А, Б, А', Б'—Диаметры коронарной артерии

Пораженная атеросклерозом ветвь коронарной артерии *А* максимально расширена для того, чтобы обеспечить адекватное кровоснабжение ирригируемого ею участка миокарда (см. рис. 10, *а*). После введения коронаролитика, т.е. ЛС, расширяющего коронарные артерии, например, дипиридамола, коронарные сосуды расширяются и, следовательно, объемная скорость коронарного кровотока по ним возрастает. Однако сосуд *А* был до этого уже максимально расширен (диаметр *А* равен диаметру *А'*). Сосуд же, расположенный рядом, расширяется (диаметр *Б* меньше диаметра *Б'*), в результате чего объемная скорость кровотока в сосуде *Б'* возрастает, а в сосуде *А'*, согласно законам гидродинамики, существенно уменьшается. При этом возможна ситуация, когда направление крови по сосуду *А'* изменится и она начнет оттекать в сосуд *Б'* (см. рис. 10, *б*).

4.7. Синдром «рикошета»

Синдром «рикошета» — это такой вид побочного действия ЛС, когда в силу каких-либо причин эффект препарата изменяется на противоположный. Например, осмотическое мочегонное ЛС мочеви́на вследствие повышения осмотического давления вызывает переход жидкости из отечных тканей в кровеносное русло, резко увеличивает объем циркуляции крови (ОЦК), что влечет за собой увеличение кровотока в клубочках почек и, как следствие, большую фильтрацию мочи. Однако мочеви́на может накапливаться в тканях организма, повышать в них осмотическое давление и, в конце концов, вызывать обратный переход жидкости из циркуляторного русла в ткани, т.е. не уменьшать, а усиливать их отек.

4.8. Лекарственная зависимость

Под лекарственной зависимостью понимают вид побочного действия ЛС, который характеризуется патологической потребностью в приеме ЛС, как правило, психотропных, с тем, чтобы избежать синдрома абстиненции или нарушений психики, возникающих при резком прекращении приема данных ЛС. Выделяют психическую и физическую лекарственную зависимость.

Под *психической зависимостью* понимают состояние пациента, характеризующееся немотивированной потребностью в приеме какого-либо ЛС, чаще психотропного, с целью предотвращения психического дискомфорта вследствие прекращения приема препарата, но не сопровождающегося развитием абстиненции.

Физическая зависимость — это состояние пациента, характеризующееся развитием синдрома абстиненции вследствие прекращения приема ЛС или после введения его антагониста. Под абстиненцией или *абстинентным синдромом* понимают состояние пациента, возникающее после прекращения приема какого-либо психотропного ЛС и характеризующееся беспокойством, депрессией, потерей аппетита, спастическими болями в животе, головной болью, дрожанием, потливостью, слезотечением, чиханием, «гусиной» кожей, повышением температуры тела и т.д.

4.9. Лекарственная устойчивость

Лекарственной устойчивостью называют состояние, при котором отсутствует эффект от приема ЛС, не преодолеваемый увеличением дозы и сохраняющийся даже при назначении такой дозы ЛС, которая всегда вызывает побочное действие. Механизм этого феномена не всегда ясен, не исключено, что в его основе лежит не устойчивость организма пациента к какому-либо ЛС, а снижение индивидуальной чувствительности к препарату, обусловленное генетическими или функциональными особенностями конкретного больного.

4.10. Парамедикаментозное действие лекарственных средств

Парамедикаментозное действие ЛС обусловлено не их фармакологическими свойствами, а эмоциональной, психогенной реакцией пациента на тот или иной препарат.

У Например, пациент длительно принимал антагонист ионов кальция *нифедитин*, выпускаемый фирмой AWD (Германия) под названием «*коринфар*». В аптеке, где он обычно покупал этот препарат, препарата, выпускаемого фирмой AWD, не оказалось, и

пациенту предложили нифедипин под названием «адалат», выпускаемый фирмой Bayer (Германия). Однако прием адалата вызвал у пациента сильное головокружение, слабость и т.д. В этом случае можно говорить не о собственном побочном действии нифедипина, а о парамедикаментозной, психогенной реакции, которая возникла у пациента подсознательно в связи с нежеланием поменять коринфар на аналогичный препарат.

ГЛАВА 5 ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В условиях практического здравоохранения медикам очень часто приходится сталкиваться с ситуацией, когда одновременно одному и тому же больному приходится назначать одновременно несколько ЛС. Это во многом обусловлено двумя принципиальными причинами.

1. В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений, что эффективная терапия многих заболеваний может быть осуществлена только при комбинированном применении ЛС. (Например, гипертоническая болезнь, бронхиальная астма, язвенная болезнь желудка, ревматоидный артрит и многие, многие другие.)

2. Ввиду увеличения продолжительности жизни населения все время увеличивается количество пациентов, страдающих сочетанной патологией, включающей в себя два, три и более заболеваний, что, соответственно, требует назначения одновременно и/или последовательно нескольких ЛС.

Одновременное назначение нескольких ЛС одному пациенту называется *полипрагмазией*. Естественно, что полипрагмазия может быть рациональной, т.е. полезной для больного, и наоборот, наносить ему вред.

Как правило, в практических условиях назначение нескольких ЛС одновременно для лечения одного конкретного заболевания преследует 3 основные цели:

- повышение эффективности терапии;
- уменьшение токсичности ЛС за счет уменьшения доз комбинируемых препаратов;
- предупреждение и коррекция побочных эффектов ЛС.

При этом комбинируемые ЛС могут воздействовать как на одни и те же звенья патологического процесса, так и на разные звенья патогенеза.

Например, комбинация двух антиаритмиков этмозина и ди-зопирамида, относящихся к IА классу антиаритмических средств, т.е. препаратов, обладающих близкими механизмами действия и реализующих свои фармакологические эффекты на уровне одного и того же звена патогенеза нарушений сердечного ритма, обес-

печивает высокий уровень антиаритмического эффекта (66—92 % больных). Причем этот высокий эффект достигается у большинства пациентов при использовании препаратов в уменьшенных на 50 % дозах. Необходимо отметить, что при монотерапии (терапии одним препаратом), например, наджелудочковой экстра-систолии, дизопирамид в обычной дозе был активен у 11 % больных, а этmozин — у 13 %, а при монотерапии половинной дозой положительного эффекта не удалось добиться ни у одного из пациентов.

Помимо воздействия на одно звено патологического процесса комбинацию ЛС очень часто используют для коррекции разных звеньев одного и того же патологического процесса. Например, при лечении гипертонической болезни возможно применение комбинации блокаторов кальциевых каналов и мочегонных средств. Блокаторы кальциевых каналов обладают мощными вазодилатирующими (сосудорасширяющими) свойствами, в основном в отношении периферических артериол, понижают их тонус и, тем самым, способствуют снижению АД. Большинство мочегонных средств понижают АД путем увеличения экскреции (выведения) ионов Na^+ с мочой, снижения ОЦК и внеклеточной жидкости и уменьшения сердечного выброса, т.е. две разные группы ЛС, воздействуя на различные звенья патогенеза гипертонической болезни, усиливают эффективность антигипертензивной терапии.

Примером комбинирования ЛС для предупреждения побочных эффектов может служить назначение нистатина для предупреждения развития кандидоза (грибковых поражений слизистых) при длительном лечении антибиотиками группы пенициллина, тетрациклина, неомицина и т.д., или же назначение препаратов, содержащих ионы K^+ , для предупреждения развития гипокалиемии на фоне лечения сердечными гликозидами пациентов с сердечной недостаточностью.

Знание теоретических и практических аспектов взаимодействия ЛС между собой необходимо каждому практическому медицинскому работнику, так как они, с одной стороны, позволяют за счет рациональной комбинации ЛС усиливать эффект проводимой терапии, а с другой стороны, избежать осложнений, возникающих при использовании нерациональных комбинаций ЛС, в результате которых усиливается их побочное действие вплоть до летальных исходов.

Итак, под взаимодействием ЛС понимают изменение фармакологического эффекта одного или нескольких ЛС при одновременном или последовательном их применении. Результатом такого взаимодействия может быть усиление фармакологических эффектов, т.е. комбинируемые препараты являются синергистами, или уменьшение фармакологического эффекта, т.е. взаимодействующие препараты являются антагонистами.

Синергизм — это вид взаимодействия ЛС, при котором усиливается фармакологический эффект или побочное действие одного или нескольких ЛС.

Выделяют 4 вида синергизма ЛС:

сенситизация или сенситизирующее действие ЛС;

аддитивное действие ЛС;

суммация эффекта;

потенцирование эффекта.

При сенситизации в результате применения нескольких ЛС, обладающих различными, зачастую неоднотипными механизмами действия, усиливается фармакологическое действие лишь одного из входящих в комбинацию препаратов. Например, на этом принципе основан терапевтический эффект поляризующей смеси, применяемой в клинике острого инфаркта миокарда (500 мл 5 %-го раствора глюкозы, 6 ЕД инсулина, 1,5 г калия хлорида и 2,5 г магния сульфата. В случае отсутствия калия хлорида и магния сульфата возможна их замена 20 мл раствора панангина). В основе механизма действия этой комбинации лежит способность глюкозы и инсулина усиливать трансмембранный ток ионов K^+ внутрь сердечной клетки, что позволяет предупредить или купировать нарушения сердечного ритма.

Другим примером сенситизирующего действия ЛС может быть увеличение концентрации ионов железа в плазме крови при совместном назначении аскорбиновой кислоты (витамин С) с препаратами, содержащими железо.

Такой вид взаимодействия ЛС выражается формулой $0 + 1 = 1,5$.

Аддитивное действие ЛС — это такой вид взаимодействия, при котором фармакологический эффект комбинации ЛС больше, чем эффект каждого отдельного препарата, входящего в комбинацию, но меньше математической суммы их эффекта. Например, терапевтический эффект от совместного назначения руадреностимулятора сальбутамола и ингибитора фосфодиэстеразы теофиллина пациентам, страдающим бронхиальной астмой. Сальбутамол и теофиллин обладают бронхолитическим, т.е. бронхорасширяющим действием. Допустим, что назначение отдельно сальбутамола расширяет просвет бронхов на 23 %, а теофиллина — на 18 %. При совместном назначении препаратов просвет бронхов расширяется на 35 %, т.е. терапевтический эффект от комбинации больше, чем эффект каждого отдельного препарата, но меньше математической суммы их отдельных эффектов ($23 \% + 18 \% = 41 \%$).

Такой вид взаимодействия ЛС выражается формулой $1 + 1 = 1,75$.

В результате *суммации эффектов ЛС* фармакологический эффект комбинации ЛС равен математической сумме фармакологических эффектов каждого из совместно назначенных препаратов. Например, совместное назначение двух мочегонных средств этакриновой кислоты и фуросемида (относящихся к группе «петлевых» диуретиков, т.е. обладающих близким механизмом действия) па-

циентам с сердечной недостаточностью приводит к суммации их мочегонного действия.

Такой вид взаимодействия выражается формулой $1 + 1 = 2$.

Потенцирование эффекта ЛС — это такой вид взаимодействия, при котором фармакологический эффект комбинации ЛС больше математической суммы фармакологических эффектов каждого отдельного из совместно назначенных препаратов. Например, гипертензивный эффект при шоке от назначения комбинации глюкокортикостероида преднизолона и α -адреномиметика норадrenalина, или бронхолитический эффект от назначения комбинации того же преднизолона и ингибитора фосфодиэстеразы зуфил-лина при астматической статусе.

Такой вид взаимодействия ЛС выражается формулой $1 + 1 = 3$.

При *антагонизме ЛС* в результате совместного применения нескольких ЛС ослабляется или блокируется фармакологическое действие одного или нескольких препаратов, входящих в эту комбинацию. Например, при совместном назначении для лечения ИБС органических нитратов и блокаторов (3,-адренорецептора последние, блокируя P_j -рецепторы сердца, препятствуют развитию рефлекторной тахикардии, вызываемой препаратами нитроглицерина.

Такой вид взаимодействия выражается формулой $1 + 1 = 0,5$.

Естественно, что как синергизм, так и антагонизм ЛС могут привести не только к оптимизации терапевтического эффекта, но и оказать на организм пациента нежелательное, вредное действие.

Например, при комбинации антибиотиков-аминогликозидов и петлевых диуретиков (фуросемид, этакриновая кислота) происходит взаимное усиление их ототоксического побочного действия; при комбинированном использовании антибиотиков группы тетрациклина и антибиотиков-аминогликозидов развивается фармакологический антагонизм, в результате которого нивелируется их противомикробная активность.

В основе взаимодействия ЛС между собой лежат 4 основные механизма, обуславливающие основные типы их взаимодействия:

- фармацевтическое или физико-химическое взаимодействие;
- фармакодинамическое взаимодействие;
- физиологическое взаимодействие;
- фармакокинетическое взаимодействие.

5.1. Особенности фармацевтического взаимодействия лекарственных средств

Под этим типом взаимодействия ЛС понимают физико-химические процессы, происходящие при совместном применении препаратов до введения их в организм больного (в шприце, ка-

пельнице и т.д.) и/или на месте инъекции, или в просвете ЖКТ и т.д. Такая ситуация развивается, когда в комбинации используются ЛС, вступающие между собой в простое химическое взаимодействие. Например:

микстура, содержащая натрия гидрокарбонат, настойку валерианы и гидрохлорид папаверина имеет суммарный pH 9,0. Однако известно, что основание папаверина выпадает в осадок при pH 6,4 и выше. Естественно, что такая пропись нерациональна, так как папаверин при такой комбинации ЛС выпадает в осадок;

известно, что сердечные гликозиды выпадают в осадок при наличии в растворе дубильных веществ. Добавление к каплям, содержащим настойку ландыша и пустырника, экстракта боярышника, содержащего дубильные вещества, приводит к осаждению сердечных гликозидов ландыша;

при смешивании в одном шприце раствора ингибитора фосфодиэстеразы эуфиллина с антигистаминным препаратом димедролом или же эуфиллина и сердечного гликозида строфантина происходит образование белой взвеси — «молока». Это обусловлено тем, что pH раствора эуфиллина 9,0—9,7, pH раствора димедрола и строфантина 5,0—5,7, т.е. один раствор имеет щелочную, а другой — кислую реакцию. Вследствие простого химического взаимодействия препаратов происходит реакция нейтрализации, в результате которой смешиваемые ЛС теряют свою фармакологическую активность.

Такие же реакции могут происходить и в просвете ЖКТ при совместном назначении ЛС per os. При этом ЛС могут вступать в простое химическое взаимодействие не только между собой, но и с пищей и/или пищеварительными соками, хотя последнее можно отнести к особенностям фармакокинетических взаимодействий ЛС (см. далее). Это случается, когда в просвете ЖКТ одно из комбинируемых ЛС вступает в физико-химическое взаимодействие с другим, в результате чего теряет свою фармакологическую активность. Например:

антисклеротическое (антилипидемическое) ЛС холестирамин, являясь по своему механизму действия ионообменной смолой, при совместном назначении с такими препаратами, как антикоагулянты непрямого действия (неодикумарин, фенилин и др.), сердечные гликозиды (дигоксин, дигитоксин), нестероидные противовоспалительные средства (бутадион, ацетилсалициловая кислота и др.) за счет выделения ионов Cl^- переводит их в нерастворимые, неактивные соединения;

эффективность терапии непрямыми антикоагулянтами (неодикумарин, фенилин и др.) во многом зависит от состава пищи: если пищевой рацион будет включать в себя большое количество ингибиторов, содержащих витамин К (листовые овощи — капуста, шпинат и др.), то в силу антагонизма с витамином К антикоагулянты потеряют свою активность.

5.2. Особенности фармакодинамического взаимодействия лекарственных средств

Как уже было сказано выше (см. стр. 19), большинство ЛС реализует свои фармакологические эффекты на уровне рецепторов. Здесь же происходит и их фармакологическое взаимодействие. В настоящее время выделяют 4 основных вида фармакологического взаимодействия ЛС на уровне рецепторов:

- конкуренция ЛС за связывание с рецептором;
- изменение кинетики связывания ЛС на уровне рецептора;
- взаимодействие ЛС на уровне медиаторов;
- изменение чувствительности рецептора под влиянием комбинации ЛС.

Конкуренция ЛС за связывание с рецептором. Конкурировать, т.е. бороться за связь с рецептором, могут ЛС как однонаправленного действия (агонист-агонист; антагонист-антагонист), так и противоположного действия (агонист-антагонист). Конкурентоспособность ЛС по отношению к рецептору в основном зависит от степени их аффинитета к нему. Конкуренция ЛС за связывание с рецептором может иметь как положительное терапевтическое значение, так и быть крайне опасной для организма больного. Например: для лечения передозировки М-холиномиметиков, являющихся агонистами холинореактивных рецепторов, как правило, применяется атропин — блокатор холинореактивных рецепторов, который в силу большего аффинитета к холинергическим рецепторам вытесняет холиномиметики и тем самым прекращает их действие, т.е. оказывает положительное терапевтическое действие.

Однако назначение того же атропина в качестве спазмолитика (например, при почечной колике) пациентам, получающим М-холиномиметик пилокарпин для лечения глаукомы, может сопровождаться резким подъемом внутриглазного давления и, как следствие этого, потерей зрения. В основе этого лежат 2 механизма: больший аффинитет к М-холинорецептору антагониста атропина, чем агониста пилокарпина, и способность пилокарпина повышать чувствительность М-холинорецепторов.

Изменение кинетики ЛС на уровне рецептора. Такой вид взаимодействия ЛС подразумевает изменение одним препаратом процессов местного транспорта другого или изменение его распределения на месте действия (в биофазе). Как правило, эти процессы происходят в области специфических для данных ЛС рецепторов и напрямую обусловлены особенностями механизма их действия. Например, изменение фармакологической активности симпатолитика октадина на фоне назначения трициклических антидепрессантов (например, имипрамина). В основе механизма действия октадина лежит его способность истощать запасы норадреналина в адренергических синапсах и тем самым понижать повышенное АД. В адренергические синапсы октадин может проникать лишь

при помощи специфической транспортной системы. Трициклические антидепрессанты, блокируя активность ферментов, обеспечивающих проникновение октадина внутрь адренергических синапсов, препятствует реализации его гипотензивного эффекта. **Взаимодействие ЛС на уровне медиатора.** Как хорошо известно, медиаторы — это биологически активные вещества, выделяемые нервными окончаниями и осуществляющие передачу нервного импульса (сигнала) в синапсе от пресинаптического к постсинаптическому окончанию. Выделяют три основных типа воздействия комбинации ЛС на медиаторы:

I тип — блокада одним ЛС последующих этапов действия другого препарата на уровне одного биологического процесса. Например, при совместном назначении стимулятора центральных α_2 -адренорецепторов метилдофа и ганглиоблокатора пентамина происходит последовательная блокада процесса регуляции артериального давления. Метилдофа, стимулируя центральные α_2 -адренореактивные рецепторы, активирует тормозные процессы в ЦНС, при этом к уменьшению симпатической стимуляции к сосудам, а пентамин, блокируя передачу импульса в симпатических ганглиях, также уменьшает симпатическую импульсацию к сосудам.

II тип — нарушение одним ЛС возможного взаимодействия медиатора с рецептором. Например, комбинированное применение ингибитора холинэстеразы прозерина и блокатора М-холинорецепторов атропина. Ингибитор холинэстеразы прозерин связывает и инактивирует фермент холинэстеразу, в результате чего в синаптической щели накапливается медиатор ацетилхолин, выделяющийся из пресинаптического окончания. Атропин, блокируя М-холинореактивные структуры, препятствует их возбуждению ацетилхолином, т.е. нарушает процесс взаимодействия медиатора с рецептором.

III тип — нарушение одним лекарственным средством путей метаболизма, распределения, связывания или транспорта медиатора, участвующего в реализации эффекта другого ЛС. Например, комбинация симпатомиметика эфедрина и антидепрессанта-ингибитора моноаминоксидазы ниламида. Механизм действия эфедрина связан с его способностью вызывать высвобождение из пресинаптических окончаний медиаторов адреналина и норадреналина, которые в синаптической щели разрушаются ферментом моноаминоксидазой. Ингибиторы моноаминоксидазы инактивируют ее и, таким образом, усиливают и пролонгируют (удлиняют) эффект эфедрина.

Изменение чувствительности рецепторов под влиянием комбинации ЛС. Механизм изменения чувствительности рецепторов под влиянием комбинации ЛС в настоящее время до конца не ясен, вместе с тем клиническое значение этого феномена достаточно велико. Например, ЛС для ингаляционного наркоза фторотан так изменяет функциональное состояние рецепторного аппарата кле-

ток миокарда, что применение адреномиметика адреналина на фоне фторотанового наркоза может вызвать нарушения сердечного ритма. Или назначение на фоне лечения сердечными гликозидами р-адреноблокаторов может привести к развитию резкой брадикардии в силу того, что сердечные гликозиды значительно увеличивают чувствительность (3,-адренорецепторов миокарда.

5.3. Особенности физиологического взаимодействия лекарственных средств

ЛС могут взаимодействовать между собой не только на уровне рецепторов и/или изменения фармакокинетических параметров друг друга, но и на уровне физиологических систем организма. При этом они действуют как бы «независимо» друг от друга на различные органы и ткани организма, но оказывают при этом комплексное терапевтическое воздействие на разные звенья патогенеза одного и того же патологического процесса. Например:

в комплексной терапии гипертонической болезни, как правило, используют мочегонные ЛС, антагонисты ионов Ca^{++} , ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Мочегонные ЛС, действуя в области нефрона почки, способствуют выведению воды и ионов Na^+ из организма. Антагонисты ионов Ca^{++} , являясь периферическими вазодилататорами, расширяют сосуды артериального русла. Ингибиторы АПФ инактивируют ангиотензинконвертирующий фермент, препятствуя образованию в организме биологически активного вазоспастического агента ангиотензина II. Все эти ЛС, действуя в рамках сердечно-сосудистой системы на разные звенья регуляции сосудистого тонуса, позволяют добиться у пациентов с тяжелой формой гипертонической болезни стойкого понижения артериального давления;

в комплексной терапии бронхообструктивного синдрома, например, бронхиальной астмы, применяют бронхолитики ((3₂-адреностимуляторы, М-холиномиметики, ингибиторы фосфодиэстеразы и др.), препараты, устраняющие отек слизистой оболочки легких (стабилизаторы мембран тучных клеток, глюкокортикостероиды, гипосенсибилизирующие препараты и т.д.). Эти ЛС в рамках одной физиологической системы, действуя на разные звенья патогенеза бронхообструктивного синдрома, способствуют эффективному предупреждению и/или лечению бронхоспазма.

ЛС, действующие в рамках одной физиологической системы, можно применять не только в виде отдельных препаратов, но они могут быть объединены в одну лекарственную форму. Например, противозачаточные ЛС, применяемые per os, как правило, представляют собой комбинацию из двух препаратов — эстрогенов и гестагенов. Эстрогены (например, этинилэстрадиол) подавляют овуляцию (выход зрелой яйцеклетки из фолликула), а гестагены

(например, левоноргестрел) повышают барьерную функцию (для сперматозоидов) слизистой пробки шейки матки, что обеспечивает высокую противозачаточную активность комбинированного препарата.

ЛС, действующие в рамках одной физиологической системы, могут не только оказывать положительное терапевтическое воздействие на организм, но и усиливать токсические эффекты друг друга. Например, на фоне в/в введения препаратов кальция может усиливаться токсическое действие сердечных гликозидов.

5.4. Особенности фармакокинетического взаимодействия лекарственных средств

Фармакокинетическое взаимодействие — это такой вид взаимодействия ЛС, когда одно ЛС изменяет концентрацию в плазме крови другого ЛС за счет изменения скорости его всасывания, распределения, связывания с белками плазмы крови, метаболизма и/или выведения. Результатом этого фармакокинетического взаимодействия является изменение концентрации ЛС и, как следствие этого, изменение конечного фармакологического эффекта.

Особенности взаимодействия лекарственных средств на месте всасывания. В своем большинстве взаимодействие ЛС во время всасывания происходит в ЖКТ, хотя может происходить не только при энтеральном, но и парентеральном способе введения ЛС.

Взаимодействие ЛС в ЖКТ. Как правило, происходит в желудке или в тонком кишечнике и может приводить как к ослаблению, так и усилению терапевтических эффектов комбинируемых препаратов. На всасывание совместно и/или последовательно применяемых через рот ЛС могут влиять разнообразные факторы, связанные непосредственно с особенностями действия конкретного препарата, особенностями физиологического состояния ЖКТ и состава пищи. Основными влияющими факторами являются следующие.

Изменение pH желудочного сока. На скорость всасывания ЛС в желудке во многом влияет pH желудочного сока. При изменении pH (например, при назначении антацидных ЛС: альмагель, маалокс, гелюзил и многие др.) понижается кислотность желудочного сока, т.е. повышается его pH, вследствие чего увеличивается ионизация молекул ЛС, обладающих по своей химической структуре свойствами кислот, и, как следствие этого, понижается их способность растворяться в жирах. Естественно, что снижение липофильности ЛС приводит к уменьшению их всасывания. Примером такого взаимодействия может быть назначение на фоне лечения антацидными препаратами таких ЛС, как непрямые антикоагулянты (неодикумарин, фенилин, синкумар и др.), нестероидные противовоспалительные ЛС (ацетилсалициловая кисло-

та, бутадиион и др.), ряд сульфаниламидных препаратов, снотворные ЛС из группы барбитуратов (барбитал, фенобарбитал и др.).

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ под влиянием катионов (положительно заряженных ионов). Всасывание ЛС в ЖКТ может в значительной степени нарушаться, когда один препарат под влиянием другого становится нерастворимым, в результате чего теряет свою фармакологическую активность. Так, в случае присутствия в кишечнике таких катионов, как Ca^{+2} , Fe^{+2} , Al^{+3} , Mg^{+2} , резко замедляется всасывание многих ЛС. Например, при совместном назначении сульфата железа и антибиотиков из группы тетрациклина (доксидиклина, метациклина) образуется комплекс, практически полностью препятствующий всасыванию антибиотиков. Такой же эффект наблюдается и при заживании таблеток парацетамола молоком, в котором содержится большое количество катионов Ca^{+2} .

Изменение всасывания ЛС в результате их прямого взаимодействия в ЖКТ. ЛС могут непосредственно взаимодействовать друг с другом в просвете ЖКТ, что влечет за собой изменение скорости их всасывания. Например, антисклеротический препарат холестирамин, вступая в прямое химическое взаимодействие, замедляет всасывание непрямых антикоагулянтов (неодикумарин, фенилин, синкумар и др.).

Изменение всасывания ЛС в ЖКТ в результате нарушения моторики ЖКТ. Изменение двигательной активности ЖКТ под влиянием одних ЛС может существенно сказаться на скорости всасывания других. Например, наркотические анальгетики (морфин, омнопон и др.), М-холинолитики (атропин, метацин, препараты красавки и др.), трициклические антидепрессанты (азафен, имипрамин и др.), замедляя эвакуацию желудочного содержимого и моторику кишечника, существенно изменяют скорость всасывания многих ЛС. Так, при длительном нахождении в желудке противопаркинсонического препарата левопы значительная его часть подвергается метаболизму и, естественно, что в тонкий кишечник, где всасывается левопы, попадает меньше препарата, в результате чего снижается его терапевтическая эффективность. В то же время, замедление перистальтики кишечника под влиянием вышеуказанных ЛС будет способствовать более полному всасыванию плохо растворимых препаратов, таких, как сердечный гликозид дигоксин или глюкокортикостероиды (кортизон, метилпреднизолон, триамцинолон). Таким образом, их концентрация в плазме крови существенно увеличится, что может повлечь за собой реализацию токсических эффектов этих ЛС. Следует подчеркнуть, что наркотические анальгетики и М-холинолитики замедляют моторику кишечника при любом способе их введения — per os, в/м, в/в и т.д.

Усиление моторики ЖКТ, например, слабительными ЛС, будет способствовать быстрой эвакуации параллельно принятых ле-

карственных препаратов, что, в свою очередь, приводит к снижению их терапевтической эффективности.

Зависимость всасывания ЛС от особенностей кровоснабжения ЖКТ. У пациентов, страдающих сердечной недостаточностью, естественно, уменьшается кровоснабжение кишечника, что, в свою очередь, ухудшает всасывание принятых этими пациентами ЛС и уменьшает их терапевтический эффект. Назначение сердечных гликозидов таким пациентам оптимизирует кровоснабжение кишечника и, тем самым, улучшает всасывание параллельно принимаемых ЛС. Необходимо помнить, что если до назначения сердечных гликозидов пациент с недостаточным кровоснабжением принимал высокие дозы какого-либо препарата *per os*, то при назначении сердечных гликозидов их дозу следует уменьшить из-за возможности усиления их всасывания в ЖКТ и проявления побочного действия.

Изменение всасывания ЛС в результате их взаимодействия с пищей. ЛС в ЖКТ могут взаимодействовать не только между собой, но и с пищей, и пищеварительными ферментами. При этом возможно как усиление, так и уменьшение скорости их всасывания. Например, одновременный прием с пищей таких ЛС, как ингибитор АПФ каптоприл и нестероидное противовоспалительное средство ацетилсалициловая кислота, приведет к значительному нарушению их всасывания, в результате чего снизится их терапевтическая эффективность. Напротив, совместный прием пищи и (3-адреноблокаторов пропранолола и лабеталола приведет к усилению их терапевтического эффекта. Если в инструкции по приему ЛС нет особых указаний, то его рационально принимать за 0,5 ч до или через 30—40 мин после приема пищи, чтобы избежать контакта препарата с пищей и выделенных на ее прием пищеварительных ферментов.

Следует также помнить, что некоторые пищевые продукты могут оказывать повреждающее воздействие на слизистую оболочку желудка и тонкой кишки (например, острые приправы) и, тем самым, нарушать всасывание ЛС. Также повреждающим действием на слизистую оболочку ЖКТ обладает и ряд ЛС — антибиотик-аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные (ацетилсалициловая кислота, мефенамовая кислота и др.).

Изменение скорости всасывания ЛС на месте инъекции. При их совместном применении может происходить не только в ЖКТ, но и на месте инъекции. Например, в хирургической практике с целью усиления и пролонгирования эффекта используют совместное в/м введение местного анестетика новокаина и адреномиметика адреналина. Вазоконстрикция, вызываемая адреналином, препятствует системному всасыванию новокаина и, тем самым, усиливает и продлевает его местное действие.

Особенности взаимодействия ЛС на уровне распределения. Попадая в организм, ЛС (в зависимости от путей введения) в подавля-

в большинстве случаев всасываются в кровь и разносятся ее током по организму. Естественно, что от скорости кровотока и состояния микроциркуляторного русла будет зависеть как быстрота, так и количество ЛС, достигшего органа-мишени. В тех случаях, когда одно из совместно назначаемых ЛС изменяет скорость кровотока и/или реологию (текучесть) крови, доставка другого ЛС к органам-мишеням может существенно измениться. Например:

у пациента, страдающего застойной сердечной недостаточностью, эффект монотерапии (терапии одним препаратом) мочегонными ЛС будет незначительным, так как у такого рода больных в значительной степени уменьшен почечный кровоток, а как следствие этого, и почечная фильтрация. Однако при параллельном назначении этому пациенту сердечных гликозидов эффект мочегонных средств существенно возрастает в силу того, что сердечные гликозиды улучшают насосную функцию миокарда, увеличивают ударный и минутный объемы сердечного выброса, приводя к увеличению объемной скорости почечного кровотока и усилению клубочковой фильтрации;

у пациента с нормальным уровнем АД петлевые диуретики (фуросемид, этакриновая кислота и др.) в значительной мере увеличивают выведение воды и ионов Na^+ из организма. Вместе с тем, если назначить эти мочегонные ЛС в комбинации с ЛС, резко понижающими уровень АД, например, в условиях управляемой гипотонии (управляемая гипотония — медикаментозное регулируемое снижение АД, например, ганглиоблокатором арфонадом или периферическим вазодилатором нитропруссидом натрия), их мочегонное действие резко уменьшится, так как при низких цифрах АД существенно уменьшается объемная скорость почечного кровотока и клубочковая фильтрация.

Как уже было сказано выше, на распределение ЛС по организму существенно влияют реологические свойства крови. В силу этого комбинированное применение какого-либо ЛС с препаратами, улучшающими реологические свойства крови (например, антиагрегантами — ацетилсалициловой кислотой или дипиридамолом), улучшает их доставку с током крови к органам-мишеням, в том числе и к тем их участкам, в которое оно раньше не могло проникнуть из-за нарушения микроциркуляции.

Особенности взаимодействия ЛС на уровне их связи с белками. Многие ЛС, попадая в циркуляторное русло, связываются с белками плазмы крови и переходят в неактивное состояние. Свободная (фармакологически активная) и связанная (фармакологически неактивная) части ЛС в плазме крови находятся в состоянии динамического равновесия, т.е. если в крови падает концентрация активной формы ЛС, то из связи с белками освобождается часть ЛС и восстанавливается уровень концентрации активного препарата. С клинической точки зрения это важно в том плане, что если пациенту, получающему ЛС с высоким сродством к бел-

кам плазмы крови (связь с белками более 80 %), назначить другой препарат, также обладающий высоким сродством к тому же белку плазмы крови, то возможно вытеснение ранее назначенного ЛС из мест связывания с белком, в результате чего в плазме крови резко увеличивается концентрация его свободной, фармакологически активной формы. Если предположить, что первое ЛС было связано с белками плазмы крови на 98 %, то вытеснение вторым ЛС лишь 2 % первого препарата из связи с белками приведет к удвоению концентрации его свободной (активной) фракции и резкому усилению его фармакологического действия.

Например, если пациенту, принимающему антикоагулянты непрямого действия (неодикумарин, фенилин, синкумар и др.), имеющие высокую связь с белками плазмы крови (90 % и более), назначить нестероидное противовоспалительное средство бутадион, также имеющее высокое сродство к белкам плазмы крови (99 %), то произойдет вытеснение непрямых антикоагулянтов из связи с белками, в результате чего резко возрастет концентрация свободной (активной) фракции антикоагулянтов в циркуляторном русле и, как следствие этого, повысится риск развития внутренних кровотечений.

Особенности взаимодействия ЛС на уровне метаболизма. Большинство ЛС биотрансформируется в печени, где в результате сложных метаболических реакций с участием микросомальных ферментов происходит образование водорастворимых конъюгатов (см. стр. 41), которые легко выводятся из организма пациента. Некоторые ЛС повышают (индуцируют) активность ферментов печени, участвующих в метаболизме ЛС, тем самым ускоряя метаболизм других препаратов. Такие ЛС в специальной медицинской литературе называют *индукторами* ферментов. Ускорение метаболизма ЛС препаратами-индукторами приводит к резкому уменьшению их терапевтического эффекта. К препаратам-индукторам ферментов относятся снотворный и противосудорожный препарат фенобарбитал, противосудорожные препараты дифенин и карбамазепин, нестероидные противовоспалительные препараты бутадион и амидопирин, нейролептики аминазин и трифтазин, транквилизаторы седуксен, элениум, мепробамат, противогрибковый препарат гризеофульвин, противотуберкулезный антибиотик рифампицин, пероральный противодиабетический препарат бута-мин и др. Способностью индуцировать ферментные системы печени в некоторой степени обладают также алкоголь и кофе.

При назначении индукторов печеночных ферментов на фоне лечения другими ЛС дозу последних необходимо увеличить. При отмене индукторов метаболизм ЛС в печени возвращается к исходному уровню и во избежание передозировки дозу ЛС необходимо вернуть к среднетерапевтическому уровню.

Например, назначение женщинам, принимающим пероральные гормональные противозачаточные средства, индуктора фер-

ментов печени фенobarбитала в качестве снотворного или противоэпилептического средства приводит к усилению метаболизма противозачаточного препарата, понижению его эффективности и возможности развития нежелательной беременности.

Ряд ЛС могут сами ускорять свой метаболизм в печени. Этот феномен получил название *аутоиндукции*. Таким свойством обладают органические нитраты, фенobarбитал, бутадиион.

Некоторые ЛС, напротив, обладают способностью угнетать (ингибировать) активность ферментов печени, принимающих участие в метаболизме других ЛС, и тем самым вызывать потенцирование (усиление) фармакологических эффектов последних. Такие ЛС называются *ингибиторами* ферментов. К ним относятся блока-тор H_2 -гистаминовых рецепторов циметидин, антибиотики левомецетин и актиномицин, наркотические анальгетики, антидепрессанты — ингибиторы моноаминоксидазы, сульфаниламиды, не прямые антикоагулянты кумаринового ряда (неодикумарин, синкумар и др.), противотуберкулезный препарат изониазид и др.

В этих случаях замедление биотрансформации ЛС в печени под влиянием ингибиторов метаболизма приводит к более длительному нахождению их в циркуляторном русле, что может быть причиной изменения их эффектов и переносимости. В таких случаях необходимо уменьшить дозу ЛС, назначаемых совместно с ингибиторами их метаболизма. Например, метаболизм перорального антидиабетического препарата бутамида в печени ингибируется антибиотиком левомецетином и некоторыми сульфаниламидными препаратами. Если не уменьшить дозу бутамида, то возможно развитие гипогликемической комы.

Однако способность одних ЛС ингибировать метаболизм других ЛС иногда используется в клинике с терапевтическими целями. Например, при лечении хронического алкоголизма назначают препарат тетурам на фоне приема алкоголя. Тетурам, ингибируя ферментативную биотрансформацию алкоголя в печени, способствует накоплению в крови токсического метаболита алкоголя ацетальдегида, в результате чего развиваются тяжелые изменения в организме пациента: чувство стеснения в груди, затруднение дыхания, головная боль, снижение АД, появление чувства страха и т.д.

Особенности взаимодействия ЛС на уровне выделения из организма. ЛС выводятся из организма в основном с мочой и желчью. В подавляющем большинстве случаев клинически важные взаимодействия ЛС происходят на уровне их выведения с мочой. Взаимодействие ЛС в почках может происходить на стадии их фильтрации, активной экскреции и реабсорбции.

Взаимодействие ЛС на уровне пассивной диффузии. Как уже было отмечено выше, многие ЛС являются слабыми электролитами, вследствие чего их способность проникать через клеточную мембрану зависит от степени их ионизации и чем больше ионизирована молекула ЛС, тем хуже она проникает через клеточную мемб-

рану. Степень ионизации молекулы ЛС зависит от рН раствора, в котором оно находится, в данном случае мочи. Вследствие этого, защелачивая (для слабых кислот) или закисляя (для слабых оснований) мочу, можно повысить степень ионизации молекул тех или иных ЛС, в результате этого они теряют способность диффундировать через клеточную мембрану и выводятся с мочой. Так как многие препараты сами могут закислять или защелачивать мочу, то это их свойство используется в клинике для лечения отравления другими ЛС. Например: аскорбиновая кислота, закисляя мочу, резко усиливает почечный клиренс (выведение почками) препаратов, молекула которых является слабым основанием, — морфина, кодеина, новокаина. Напротив, защелачивающие мочу препараты, например, бикарбонат натрия, используются для лечения отравлений ЛС, молекула которых является кислотой: ацетилсалициловая кислота, снотворные ЛС из группы барбитуратов, сульфаниламидные препараты и т.д.

Кроме того, изменять рН мочи можно с целью предупреждения побочного действия ЛС. Например, во время приема сульфаниламидов рекомендуется щелочное питье, способствующее ускорению выведения с мочой этих препаратов, что препятствует их кумуляции в организме и, тем самым, уменьшению их побочного действия.

Взаимодействие ЛС на уровне активного транспорта через систему эпителия почечных канальцев. Ряд лекарственных средств экскретируется из крови в мочу через эпителий канальцев почек путем энергозависимого активного транспорта. В тех случаях, когда пациент принимает 2 или более ЛС, экскретирующихся таким путем, возникает их конкуренция за транспортную систему, вследствие чего почечный клиренс одного из них может резко уменьшиться. Например:

препарат этамид, применяемый в клинике для лечения подагры, в значительной степени уменьшает экскрецию почками антибиотиков группы пенициллина;

клиренс дигоксина могут уменьшить конкурирующие с ним за систему активного транспорта через эпителий почечных канальцев такие препараты, как антиаритмик III класса амиодарон, антагонисты ионов Ca^{++} верапамил и нифедипин, калийсберегающее мочегонное средство спиронолактон;

петлевой мочегонный препарат фуросемид ингибирует активную канальцевую секрецию антибиотиков-аминогликозидов, что влечет за собой резкое увеличение их концентрации в ткани почки, следствием чего может быть развитие нефронекроза и т.д.

Взаимодействие ЛС на уровне реабсорбции в почечных канальцах. ЛС при одновременном назначении могут изменить (например, усиливать) реабсорбцию одного из комбинируемых препаратов. Так, психотропный препарат лития карбонат усиливает реабсорбцию тиазидных мочегонных ЛС (гипотиазид, оксодолин), вслед-

ствие чего их концентрация в плазме крови возрастает, что может привести к реализации их токсических эффектов.

ЛС могут взаимодействовать и на уровне экскреции их с желчью, однако этот вид взаимодействия препаратов большого клинического значения не имеет.

ГЛАВА 6

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

6.1. Особенности применения лекарственных средств у лиц пожилого и старческого возраста

В обществе к пожилым относят людей старше 65 лет, однако специальная область медицины — *гериатрия* — изучает болезни людей пожилого и старческого возраста, т.е. старше 75 лет. Это деление довольно условное. Рациональная фармакотерапия лиц пожилого возраста несомненно позволяет не только существенно продлить их жизнь, но и во многом улучшить ее качество. Вместе с тем именно у людей пожилого возраста осложнения после лекарственной терапии, по сравнению с пациентами в возрасте 30—50 лет, увеличиваются в 1,5—2,5 раза. Более того, максимальное число летальных (смертельных) исходов, обусловленных нерациональным назначением ЛС, приходится на пациентов в возрасте 80—90 лет.

С чем же связано увеличение побочных эффектов лекарственных средств у лиц пожилого возраста? Таких причин достаточно много, однако основными из них являются следующие:

- 1) изменение функционального состояния основных систем и органов;
- 2) изменение метаболизма (обмена веществ);
- 3) стойкое повышение чувствительности к ЛС, во многом обусловленное их длительным приемом;
- 4) увеличение числа сочетанных заболеваний, требующее одновременного назначения большого количества ЛС;
- 5) трудности в соблюдении режима приема ЛС пожилыми людьми.

У пожилых людей происходит постепенное снижение функциональной активности основных физиологических систем организма. Так, например, если принять за 100 % максимальный объем дыхания у 30-летних, то в 60 лет он составляет 55 %, а в 80 лет — 40 % от объема дыхания 30-летних. Сердечный выброс (количество крови, которое выбрасывает сердце за одно сокращение), по сравнению с 30-летним человеком, у 60-летних составляет 70 % и лишь 60 % у 80-летних. Кровоток в печени у пожилых людей составляет

55—60 % от аналогичного показателя у 30-летних. Почти на 20 % у пожилых людей уменьшается содержание альбуминов (белков) в плазме крови. Вместе с тем у пожилого человека содержание жировой ткани увеличивается на 20—25 %, а воды (в % от массы тела) уменьшается на 15—20 %. Таким образом, в организме пожилых людей создаются условия, которые существенным образом изменяют как фармакодинамику, так и фармакокинетику ЛС.

Особенности всасывания ЛС. Большинство ЛС люди пожилого возраста, впрочем как и пациенты других возрастных групп, принимают *per os* (через рот). Однако при назначении ЛС в этой возрастной группе следует учитывать, что у пожилых людей, даже не страдающих заболеваниями желудочно-кишечного тракта, отмечается прогрессирующая с возрастом гипокинезия различных отделов желудка и кишечника. Желудок у пожилых людей в большинстве случаев удлиняется и приобретает так называемую форму «крючка». Причем нижний его полюс опускается ниже верхнего уровня костей таза. Такое расположение желудка приводит к снижению его эвакуаторной функции и, как следствие этого, замедлению перемещения в тонкий кишечник ЛС. Замедление выведения ЛС из желудка в тонкий кишечник — место максимальной абсорбции большинства лекарственных препаратов — приводит к более медленному нарастанию концентрации ЛС в плазме крови и снижению их терапевтического эффекта.

О наличии феномена задержки эвакуации из желудка у пожилых людей следует помнить при назначении ЛС с коротким периодом полувыведения, кислотонеустойчивых препаратов (например, антибиотиков группы пенициллинов), а также препаратов, которые в значительной степени метаболизируются в тонком кишечнике (например, противопаркинсонических препаратов группы левопы).

В том случае, когда пожилой пациент с замедленной эвакуаторной функцией желудка получает ЛС с коротким периодом полувыведения, концентрация препарата в крови может не достигать терапевтического уровня ввиду медленного нарастания его концентрации в плазме крови и одновременно быстрого выведения препарата. Назначение пациентам пожилого возраста с задержкой желудочного опорожнения кислотонеустойчивых ЛС может быть неэффективно ввиду инактивации (разрушения) препарата соляной кислотой, вырабатываемой секреторными железами желудка. Прием ЛС, в значительной степени метаболизирующихся в стенке тонкого кишечника, пациентом с замедленной эвакуаторной способностью желудка может быть неэффективным в силу того, что медленно поступающий из желудка в тонкий кишечник препарат практически полностью инактивируется в стенке кишечника и, следовательно, попадает в кровь в очень низких концентрациях.

Всасывание ЛС у пациентов пожилого возраста, особенно лиц старше 80 лет, замедляется при п/к и в/м введении. В этом случае замедление абсорбции ЛС связано как с замедлением скорости

кровотока, так и с уменьшением проницаемости стенок капилляров. Поэтому при использовании этих способов введения ЛС следует учитывать, что их эффект может проявиться несколько позже и менее интенсивно, чем у пациентов молодого возраста.

Особенности распределения ЛС. У пациентов молодого возраста с сохраненной насосной функцией сердца (т.е. с нормальным кровоснабжением органов и тканей организма) ЛС из кровяного русла быстрее всего попадают во внутренние органы, медленнее — в мышечную и в последнюю очередь — в жировую ткань. С возрастом, как правило, уменьшаются масса и емкость паренхиматозных органов (печень, почки, легкие и др.), но в то же время в значительной степени возрастает масса (до 25 %) жировой ткани. Мышечная и особенно жировая ткани медленнее, чем ткани внутренних органов элиминируют ЛС, и поэтому их можно рассматривать как своеобразный «резервуар» ЛС, поддерживающий их концентрацию в плазме крови. Избыточное содержание жировой ткани в организме пожилых людей способствует появлению дополнительных депо для ЛС, что в конечном итоге приведет к их куммуляции в организме и тем самым создаст условия для проявления их токсического действия даже при назначении ЛС в минимальных терапевтических дозах.

Поэтому необходимо помнить о том, что пожилым пациентам, и особенно пациентам старческого возраста, **нельзя рассчитывать дозу ЛС на основании их массы тела**, как это делается у пациентов в возрасте 20—60 лет.

Особенности связывания ЛС с белками плазмы крови. Хорошо известно, что большая часть ЛС, попадая в кровяное русло, не циркулирует в свободном состоянии, а связывается с белками плазмы крови — альбуминами, которые как бы «регулируют» диффузию (проникновение) препаратов из крови в ткани и органы организма. С возрастом меняются физико-химические свойства альбуминов и уменьшается их концентрация в плазме крови. Вследствие этого уменьшается возможность связывания ЛС с альбуминами в плазме крови, и тем самым повышается концентрация в крови свободного ЛС, т. е. создаются условия для быстрой диффузии несвязанных лекарственных препаратов в ткани организма. Поэтому пациенты пожилого возраста более восприимчивы к действию ЛС и нерациональное их дозирование может привести к развитию токсических эффектов ЛС, т.е. к их передозировке.

Особенности биотрансформации ЛС. Как уже было отмечено выше, с возрастом в значительной степени изменяется кровоснабжение ткани печени, что влечет за собой снижение ряда ее функций, в частности, белковообразующей и дезинтоксикационной, играющих существенную роль в обеспечении нормального метаболизма большинства ЛС. Следует подчеркнуть, что перенесенные в течение жизни заболевания печени еще больше способствуют снижению ее синтетической и обезвреживающей функции.

При старении, вследствие снижения печеночного метаболизма ЛС, возможно развитие лекарственной интоксикации даже в случае назначения препаратов в средних терапевтических дозах. Учитывая тот факт, что с возрастом просходит ослабление метаболической функции печени, целесообразно уменьшать дозу ЛС.

Помимо нарушения собственно функции печени, у пожилых больных достаточно часто присутствуют заболевания, непосредственно влияющие на метаболическую и дезинтоксикационную функции печени, например, сердечная недостаточность. Это заболевание вызывает замедление кровотока в печени и нарушает способность клеток печени метаболизировать ЛС. В значительной степени метаболическая и дезинтоксикационная функция печени может снижаться в результате существенного нарушения питания, что достаточно часто встречается у пациентов пожилого возраста.

Особенности экскреции ЛС. Большинство лекарственных средств из организма выводится почками, а у пожилых пациентов выделительная функция почек прогрессивно снижается, и, как следствие этого, снижается и клиренс лекарственных средств. Величина почечного кровотока у пожилых людей, не страдающих заболеваниями почек, составляет 42 % от аналогичной величины, зафиксированной у молодых людей. Это происходит на фоне уменьшения количества нефронов. Практическим результатом такой анатомо-функциональной перестройки является значительное увеличение времени выведения из организма многих ЛС. *Учитывая неполноценный метаболизм лекарственных средств в печени и замедление экскреторной функции почек у пожилых людей, следует уменьшать начальные дозы препаратов до 1/2—2/3 от дозы, обычно рекомендуемой больным более молодого возраста.*

Дозу ЛС пожилым людям в клинике можно ориентировочно рассчитать и по клиренсу креатинина. Норма клиренса креатинина почками в зависимости от возраста

Возраст, лет	Клиренс креатинина, мл/мин
17-34	140
35-44	133
45-54	127
55-64	120
65-74	ПО
75-84	97

креатинина почками в зависимости от возраста приведена в табл. 1.

Если для ЛС, преимущественно выводящегося почками, известна только средняя терапевтическая доза для взрослых, то для пожилых пациентов ее можно скорректировать по формуле Кокрофта-Гаульта.

Эта формула применима к пациентам в возрасте 60—80 лет.

$$\text{Клиренс креатинина (мл/мин)} = \frac{(140 - \text{возраст пациента}) \times (\text{масса тела в кг})}{72 \times \text{уровень креатинина плазмы (мг/100 мл)}}$$

Определив клиренс креатинина, можно ориентировочно рассчитать дозу препарата. Если клиренс креатинина снижен менее чем на 25 %, и если нет особых указаний, можно назначать препарат в обычной дозе. Если клиренс креатинина снижен в пределах 25—49 %, назначают $\frac{2}{3}$ Дозы. В том случае, когда клиренс креатинина уменьшен приблизительно на 50 %, то препарат назначают в половинной дозе и т.д. У пациентов с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин ЛС назначают только в дни проведения гемодиализа.

Особенности влияния возрастных изменений организма на терапевтический эффект ЛС обобщены в табл. 2.

С возрастом помимо структурной и функциональной перестройки организма происходит и изменение чувствительности тканей и органов пожилых людей к действию ЛС, причем чувствительность к одашг? ъ towj жг Ж, ШШтШШШ^ С&Ш\$ЯШШф °. изменением чувствительности органов и тканей к ЛС в процессе старения понижается и реактивная способность органов и тканей, что обусловлено истощением адаптационных резервов организма.

Таким образом, у пациентов пожилого, и тем более, старческого возраста в организме создаются условия для возникновения неадекватных, зачастую непрогнозируемых реакций на то или иное ЛС, в результате чего при назначении пожилым людям любого ЛС в средней терапевтической дозе вместо ожидаемых терапевтических эффектов возможно проявление токсического действия препарата, а в ряде случаев — развитие противоположного по характеру эффекта.

Выше уже было отмечено, что у пациентов пожилого возраста по сравнению с молодыми резко возрастает число сочетанных заболеваний, что требует назначения одновременно нескольких ЛС, т.е. проведения комбинированной фармакотерапии. В связи с этим необходимо помнить, что у пожилых пациентов проведение комбинированной терапии сопряжено с повышенным риском, так как границы между терапевтическим и токсическим действием ЛС с возрастом значительно сужаются. При этом частота побочных эффектов ЛС значительно возрастает по мере возрастания числа одновременно назначаемых ЛС и по мере увеличения возраста пациента.

Не менее опасно в пожилом возрасте назначение ЛС в «ударных» дозах, что можно рассматривать как такую же запредельную нагрузку на организм, как и большие физические и эмоциональные нагрузки, требующие от организма пациента мобилизации всех компенсаторных реакций организма, интенсивность которых, несомненно, понижена у лиц пожилого и старческого возраста.

При лечении пациентов пожилого и старческого возраста особое внимание следует уделять не только подбору адекватных доз ЛС, но и внимательно следить за процедурой приема препаратов. Пациенты старшей возрастной группы зачастую забывают своевременно принять ЛС или, что еще опаснее, по забывчивости при-

Таблица 2

Влияние функциональных особенностей организма лиц пожилого и старческого возраста на фармакокинетику ЛС

Параметры	Физиологические изменения	Последствия	Фармакокинетические изменения	Изменение эффекта
Масса тела	Обычно понижена, включая жизненно важные органы	-	Обычная доза ЛС дает высокие уровни его концентрации в плазме крови	Передозировка, повышение количества побочных и токсических эффектов
Сердечно-сосудистая система	Уменьшение сердечного выброса, потеря эластичности стенок сосудов	Застойные явления, ухудшение кровоснабжения органов и тканей	Понижение скорости всасывания лекарственных веществ из пищеварительного тракта, мышц и т.д.; замедление распределения ЛС, снижение объема распределения ЛС, повышение их уровня в плазме крови	Увеличение времени до наступления эффекта, увеличение числа побочных и токсических эффектов
Белки плазмы	Понижение концентрации альбуминов	Гипоальбуминемия	Изменение процесса связывания ЛС с белками плазмы крови и повышение концентрации активной формы ЛС	Повышение эффективности ЛС, увеличение количества побочных и токсических эффектов
ЖКТ	Понижение секреции, уменьшение моторики желудка и кишечника	Изменение pH в желудке, снижение скорости эвакуации из желудка	Изменение скорости выделения ЛС из лекарственной формы, замедление поступления их в тонкий кишечник, уменьшение скорости всасывания	Увеличение времени до наступления эффекта, уменьшение эффекта, увеличение продолжительности действия ЛС
Печень	Снижение кровотока, уменьшение активности ферментов	Снижение печеночного клиренса, функциональные изменения	Изменение скорости биотрансформации ЛС	Увеличение концентрации ЛС в плазме крови, усиление их побочных и токсических эффектов
Почки	Уменьшение почечного кровотока, снижение скорости гломерулярной фильтрации и канальцевой секреции	Снижение клиренса креатинина, функциональные изменения	Увеличение времени циркуляции в крови ЛС, выводимых почками	Передозировка, увеличение продолжительности действия ЛС, увеличение количества побочных и токсических эффектов

нимают его повторно. Исходя из этого, в условиях стационара или патронажа медицинский работник должен лично дать ЛС пациенту и проследить за тем, чтобы оно было своевременно принято.

В домашних условиях следует проинформировать родственников (или опекунов) больного о том, что если они не могут в течение дня контролировать прием ЛС, то им следует утром выдавать пациенту суточную дозу препарата для того, чтобы по оставшимся таблеткам или капсулам можно было судить, сколько раз в день принято ЛС. Также эффективным способом контроля за приемом ЛС в домашних условиях является ежедневная раскладка препаратов по отдельным коробочкам с надписями «утро», «день», «вечер» или «до завтрака», «после обеда» и т.д.

При назначении ЛС пациентам старшей возрастной группы по возможности следует избегать жидких лекарственных форм, так как из-за плохого зрения, тремора рук и т.д. пациенту сложно соблюдать режим дозирования жидкой лекарственной формы, особенно если дозирование ЛС осуществляется в каплях.

Таким образом, говоря об основных принципах фармакотерапии лиц пожилого и старческого возраста, следует подчеркнуть, что медикаментозное лечение этой категории пациентов следует начинать с наиболее низких из рекомендуемых доз с последующей коррекцией дозы в зависимости от клинического эффекта препарата и уровня его концентрации в плазме крови. При этом особое внимание следует уделять контролю над процедурой приема назначенных ЛС.

Особенности назначения некоторых групп ЛС. Снотворные ЛС. Бессонница у пациентов пожилого и старческого возраста во многих случаях вызвана не собственно нарушением сна, а является результатом разнообразных сопутствующих заболеваний, изменяющих его структуру. Например, пациенты не могут заснуть из-за болей в пояснице, суставах, учащенного мочеиспускания и т.д. Поэтому необходимо в каждом конкретном случае выявить объективную причину нарушения сна, и только лишь после ее устранения решать вопрос о необходимости применения снотворных ЛС.

Снотворные ЛС из группы барбитуратов (барбитал, фенобарбитал, этаминал натрия и др.) лицам пожилого и старческого возраста, как правило, не назначают. Это обусловлено тем, что у этой категории больных барбитураты вызывают угнетение дыхания, атаксию, спутанность сознания, нарушения речи, способствуют развитию запоров. В случае крайней необходимости снотворные из группы барбитуратов пожилым людям назначают только по строгим показаниям, короткими курсами и в половинной дозе. При этом следует учитывать, что назначение пациентам старшей возрастной группы снотворных ЛС, например, нитрозепа-ма, может вызвать парадоксальную реакцию — ухудшение сна. Кроме того, необходимо помнить, что барбитураты, являясь индукторами микросомальных ферментов печени, могут понизить

терапевтический эффект таких ЛС, как липофильные (J-адрено-блокаторы (пропранолол, метапролол и др.), антикоагулянтов непрямого действия (неодикумарин, синкумар, фенилин и др.), глюкокортикостероиды (гидрокортизон, преднизолон, триамци-налон и др.) и т.д.

Транквилизаторы (гидазепам, диазепам, лоразепам, мепроба-мат, тазепам, феназепам и др.). В отличие от снотворных средств менее токсичны и не вызывают таких тяжелых побочных эффектов, как снотворные ЛС из группы барбитуратов. Однако при на-значении транквилизаторов лицам пожилого и старческого возраста частота возникновения побочных эффектов от их применения у этой возрастной группы существенно выше (до 40 %), чем у лиц молодого возраста (5 %), а при длительном их приеме возможно развитие сонливости, нарушения равновесия при ходьбе, орто-статической гипотензии и т.д. Кроме того, доказана возможность развития лекарственной зависимости к таким транквилизаторам, как диазепам, лоразепам, феназепам, элениум, в связи с чем кон-тингенту больных транквилизаторы назначают короткими курсами и в минимальных дозах.

Наркотические анальгетики (например, морфин, бупренарфин, фентанил) у лиц пожилого и старческого возраста значительно быстрее, чем у молодых людей, вызывают угнетение дыхательного и возбуждение рвотного центра, а у пациентов, страдающих аденомой предстательной железы — острую задержку мочи вслед-ствие повышения тонуса сфинктеров мочевого пузыря. Поэтому у ослабленных пациентов старшей возрастной группы существует большая опасность остановки дыхания и аспирации рвотных масс, что требует более внимательного и продолжительного наблюдения за ними после назначения опиатов. Доза морфина для в/в введения у этой категории больных не должна превышать 0,5 мл 1 %-го раствора. Препарат следует вводить очень медленно и лучше дробно (см. стр. 202).

Ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалитель-ные средства (анальгин, кеторолак, пирарцетам, бруфен, бутадион, индометацин, ацетилсалициловая кислота, напроксен, ортофен, пироксикам и др.). Показано, что приблизительно у четверти (25 %) пожилых людей понижена толерантность к ацетилсалициловой кис-лоте, бутадиону, бруфену, вследствие чего у них часто отмечается обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной киш-ки, варикозное расширение вен пищевода, нередко наблюдаются как скрытые кровотечения, так и выраженные геморрагии из пи-щеварительного тракта. У пациентов с пониженной выделительной функцией почек достаточно часто возникают явления салицилиз-ма — головокружение, понижение слуха, спутанность сознания. Бутадион может вызвать задержку натрия и, следовательно, ухуд-шить течение гипертонической болезни. Наиболее легко в этом воз-расте переносится парацетамол (до 4 г в сутки).

Сердечные гликозиды (дигоксин, дигитоксин, целанид, коргликон, строфантин и др.). У пожилых пациентов отмечается повышение чувствительности к этим препаратам. Так, например, терапевтическая концентрация дигоксина в плазме крови у пожилых пациентов составляет 0,6—1,5 нг/мл, тогда как у молодых пациентов — 2,0 нг/мл. В силу этого у пациентов старшей возрастной группы даже при назначении им дигоксина в средней терапевтической дозе возможно развитие интоксикации. Это опасно еще и потому, что у этой категории больных, как правило, не проявляются такие симптомы передозировки сердечных гликозидов, как тошнота, рвота, изменения цветового зрения, а преобладают общие неспецифические жалобы на мышечную слабость, повышенную утомляемость, анорексию, желудочно-кишечный дискомфорт. Во многих случаях лишь угрожающие для жизни аритмии могут быть единственным ранним проявлением интоксикации сердечными гликозидами.

В гериатрической практике при отсутствии существенных показаний к острой дигитализации рекомендуется проведение медленной дигитализации в течение 5—7 дней (см. стр. 271), а затем по достижении желаемого терапевтического эффекта переходят на длительное лечение пониженными поддерживающими дозами. Наиболее оправданно в пожилом и старческом возрасте применение сердечных гликозидов, выделенных из морского лука, например, мепросцилларина. В отличие от препаратов наперстянки, мепросцилларин практически не влияет на атриовентрикулярную проводимость, не связывается с белками плазмы. Сердечные гликозиды, выделенные из морского лука, выводятся с желчью, т.е. не кумулируются у пациентов с заболеваниями почек.

Следует помнить, что антагонисты ионов Ca^{++} верапамил и нифедипин, антиаритмик IA класса хинидин и антиаритмик III класса амиодарон могут повышать уровень дигоксина в плазме крови и у пациентов, длительно получающих поддерживающую дозу сердечных гликозидов, могут вызвать развитие гликозидной интоксикации.

Диуретики. Пациентам пожилого и особенно старческого возраста петлевые диуретики (фуросемид, этакриновая кислота и др.), как правило, не назначаются ввиду возможности развития грубых нарушений электролитного баланса, обезвоживания организма и ортостатической гипотензии. Применение петлевых диуретиков у пожилых людей во многих случаях быстро приводит к развитию гипонатриемии, проявляющейся общей слабостью, склонностью к летаргии и т.д. У мужчин с аденомой предстательной железы резкое увеличение объема выделяемой мочи может вызвать переполнение мочевого пузыря и острую ее задержку, а у пациентов с нарушенной психикой, особенно у женщин, назначение диуретиков может вызвать недержание мочи.

В гериатрической практике наиболее оправданно назначение тиазидных диуретиков (например, гипотиазид, оксодолин) в

уменьшенных разовых и суточных дозах. При этом с целью предотвращения развития гипокалиемии тиазидные мочегонные средства следует комбинировать с калийсберегающими диуретиками (триамтерен, амилорид и др.).

Противомикробные ЛС. При применении в гериатрической практике антибиотиков, особенно препаратов широкого спектра действия, необходимо учитывать повышенную по сравнению с лицами молодого возраста опасность развития кандидоза, атрофического глоссита и существенно большее отрицательное воздействие антибиотиков на микрофлору кишечника, что может привести как к развитию дефицита в организме витаминов группы В, так и тяжелой диареи. Поэтому этой категории больных одновременно с антибиотиками необходимо назначать противогрибковые препараты, например, нистатин, и поливитамины.

В тех случаях, когда выделен возбудитель инфекционного заболевания, из группы одинаково эффективных в отношении него антибиотиков следует выбрать наименее токсичный.

Антибиотики группы цефалоспоринов хотя и имеют широкий спектр антибактериальной активности, обладают способностью ухудшать выделительную функцию почек. Этот эффект усугубляется параллельным назначением петлевых диуретиков. Поэтому цефалоспорины, особенно цефалоридин, цефалотин и цефалексим, лицам пожилого и старческого возраста назначают лишь в случае крайней необходимости.

Антибиотики-аминогликозиды пациентам пожилого возраста назначают лишь при наличии тяжелой грамотрицательной инфекции в силу того, что они обладают выраженным ото- и нефротоксическим действием. Из-за высокой токсичности антибиотики-аминогликозиды пациентам старшей возрастной группы назначают только короткими курсами — 5—7 дней и обязательно под постоянным контролем остроты слуха (аудиометрия) и выделительной функции почек.

Не следует также без особых показаний назначать антибиотики группы левомецетина ввиду возможности угнетения функции костного мозга и развития симптомов поражения ЦНС (бред, галлюцинации, кошмарные сновидения и т.д.).

Сульфаниламидные препараты пациентам старшей возрастной группы, как правило, назначают в обычных дозах, однако следует помнить, что их прием противопоказан пациентам, постоянно применяющим сульфаниламидные антидиабетические препараты (букарбан, глипизид, изодибут, хлорпропамид), а также пациентам, страдающим мочекаменной болезнью, паренхиматозными заболеваниями почек.

Фторхинолоны следует назначать пожилым людям с осторожностью ввиду возможности развития нарушений центральной нервной системы (головные боли, расстройство сна, депрессия, нарушение координации движений и т.д.). Кроме того, эти препараты могут вызывать судороги, парестезии, нарушения зрения.

6.2. Особенности применения лекарственных средств у женщин в период беременности

Лечение женщин в период беременности является наиболее сложной проблемой клинической фармакологии, с которой приходится сталкиваться медицинским работникам вне зависимости от профиля их деятельности. При этом основным и наиболее сложным вопросом является соотношение степени пользы и риска при назначении того или иного ЛС. Это во многом обусловлено тем, что организм беременной женщины функционирует как единая система мать—плацента—плод.

Практические медицинские работники, безусловно, обязаны знать этот раздел клинической фармакологии, так как, согласно некоторым статистическим данным, новорожденный в среднем уже имеет контакт с 18-ю ЛС, а у $\frac{1}{3}$ из новорожденных имеются побочные реакции на препарат, который во время беременности принимала его мать. Более того, у 3—5 % новорожденных выявляются пороки развития, обусловленные повреждающим действием ЛС на плод.

Сложность этой проблемы усугубляется тем, что, с одной стороны, женщина может принимать ЛС еще до того, как она узнает о своей беременности, т.е. в первые 2—3 недели от момента зачатия, а с другой стороны, тем, что некоторые ЛС могут влиять на процессы формирования и функционирования половых клеток как отца, так и матери еще до наступления беременности.

В силу этого медицинский работник должен рассматривать каждую пациентку детородного возраста как *потенциальную беременную*. Только в этом случае риск токсического воздействия ЛС на организм матери и плода будет сводиться к минимуму, а женщина может получить своевременную рекомендацию о необходимости применения противозачаточных средств при прохождении курса лечения препаратами, обладающими потенциально возможным повреждающим воздействием на плод. В тех же случаях, когда женщина уже беременна, медицинский работник, назначая то или иное ЛС, обязан объяснить женщине возможный риск и пользу от его назначения. И только после этого, с ее согласия, назначить тот или иной препарат. Это необходимо не для снятия ответственности с медицинского работника за возможные неблагоприятные последствия лечения, а для того, чтобы беременная женщина максимально внимательно выполняла рекомендации и в случае появления каких-либо отклонений от нормы, например уменьшение или усиление двигательной активности плода или появление выделений из влагалища, сразу обратилась в профильное медицинское учреждение.

Следует также помнить, что, к сожалению, в настоящее время до конца не изучены особенности воздействия ЛС на плод. Вследствие этого не следует назначать беременным женщинам каких бы то ни было ЛС без строгих на то показаний.

В случае необходимости назначения ЛС беременной женщине их безопасность следует оценивать по критериям риска, разработанным американской администрацией по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами (FDA).

Группа А — лекарства, которые приняли большое количество беременных и женщин детородного возраста без каких-либо доказательств их влияния на частоту развития врожденных аномалий или повреждающего действия на плод.

Группа В — лекарства, которые принимались ограниченным количеством беременных и женщин детородного возраста без каких-либо доказательств их влияния на частоту врожденных аномалий или повреждающего действия на плод. При этом в исследованиях на животных не выявлено увеличения частоты повреждений плода или такие результаты получены, но не доказана зависимость полученных результатов от действия препарата.

Группа С — лекарства, которые в исследованиях на животных продемонстрировали тератогенное или эмбриотоксическое действие. Имеются подозрения, что они могут вызвать обратимое повреждающее воздействие на плод или новорожденных (обусловленное фармакологическими свойствами), но не вызывающее врожденных аномалий. Контролируемые исследования на людях не проводились.

Группа D — лекарства, вызывающие или подозреваемые в том, что они могут вызвать врожденные аномалии или необратимые повреждения плода. Следует соотносить риск для плода с потенциальной пользой от применения лекарственного препарата.

Группа X — лекарства с высоким риском развития врожденных аномалий или стойких повреждений плода, поскольку имеются доказательства их тератогенного (дословный перевод — «производство уродств») или эмбриотоксического действия как у животных, так и у человека. Эту группу ЛС не следует применять во время беременности.

Повышение чувствительности или уязвимости тканей плода к токсическому действию ЛС обусловлено тем, что в его быстро растущих органах происходит множественное деление клеток. Во время этого периода токсическое действие ЛС на организм плода может реализоваться в разрушении межклеточных сочленений, деформации клеток и даже прекращении их роста. После рождения ребенка это может проявляться в виде дефектов развития конкретных органов или тканей организма и/или задержкой как общего, так и психического развития. В настоящее время доказано, что чем меньше срок беременности, т.е. чем меньше развит эмбрион, тем большее повреждающее действие на него могут оказать ЛС. Исходя из этого, выделяют следующие критические периоды в жизни плода, в которые он наиболее чувствителен к повреждающему действию ЛС:

от момента зачатия по 10-й день; в этот период токсическое действие ЛС, как правило, приводит к гибели плода;

с 11-го по 28-й день (период органогенеза); в этот период проявляется собственно тератогенное (способное вызывать нарушения внутриутробного развития плода, приводящие к аномалиям развития) действие ЛС; конкретный вид порока развития обусловлен сроком беременности (сроком жизни плода), т.е. какой конкретный орган или функциональные системы формируются в период токсического воздействия ЛС; в подавляющем большинстве случаев после окончания формирования органа или функциональной системы ЛС уже не оказывает на них собственно тератогенного действия;

от начала 4-й недели до начала 9-й; как правило, ЛС уже не оказывают собственно тератогенного действия, но высок риск задержки развития (роста) плода;

с 9-й недели до окончания беременности (плодный период); в это время ЛС обычно не вызывают задержки развития органов и тканей плода, однако в результате их токсического действия на плод возможно нарушение функций органов и систем организма в постнатальный период и реализация различных поведенческих аномалий;

период, непосредственно предшествующий родам, или в период родов; неадекватное использование ЛС в это время может ухудшить течение неонатального периода (от момента рождения по 28-й день жизни ребенка). Например, применение симпатолитика резерпина непосредственно перед родами может привести к обструкции дыхательных путей, анорексии и летаргии новорожденных.

6.2.1. Особенности фармакокинетики лекарственных средств у женщин в период беременности

Необходимо помнить, что во время беременности существенно изменяется фармакокинетика ЛС, а патологически протекающая беременность вносит дополнительные изменения в фармакокинетику препаратов.

Особенности всасывания ЛС. Всасывание (абсорбция) ЛС у женщин в период беременности существенно изменено. В связи с понижением у беременных тонуса желудочно-кишечного тракта липофильные ЛС будут дольше находиться в просвете кишечника, т.е. их всасывание возрастает. Напротив, вследствие того, что у женщин в период беременности секреторная способность желудка понижена, ЛС, имеющие низкую растворимость, т.е. гидрофильные препараты, будут всасываться хуже. Кроме того, следует помнить, что у женщин в период беременности скорость опорожнения желудка и кишечника непостоянна. Всасывание существенно зависит от того, поступил ли препарат в желудок вне связи с приемом пищи, жидкой или твердой пищей, и т.д.

У беременных изменяется скорость всасывания ЛС и при их ректальном введении. Это обусловлено механическим сдавлива-

нием увеличенной маткой вен малого таза и нижней полой вены, что препятствует нормальному оттоку крови от прямой кишки и, как следствие этого, снижению скорости поступления ЛС в системный кровоток.

Напротив, при ингаляционном способе введения ЛС скорость их всасывания может возрастать. Это связано с тем, что у беременных, как правило, увеличивается дыхательный объем легких и, следовательно увеличивается кровоток в сосудах легких и газообмен.

У беременных увеличена масса подкожной жировой клетчатки как на 3—4 кг. Это приводит к замедлению скорости всасывания ЛС при п/к введении и в/м в области ягодиц и верхней трети бедра вследствие замедления в них скорости кровотока.

Особенности распределения ЛС. У женщин во время беременности, как правило, увеличивается объем циркулирующей плазмы (в среднем на 30—40 %) и до 5—8 л возрастает объем внеклеточной жидкости, что, в свою очередь, может оказать существенное влияние на объем распределения ЛС. Естественно, что увеличение объема распределения ЛС повлечет за собой понижение концентрации препарата в плазме крови, т.е. уменьшение его терапевтического действия. Как уже было отмечено выше, у беременных возрастает масса жировой ткани, вследствие чего липофильные ЛС могут в ней кумулироваться и реализовывать свои токсические эффекты. Вместе с тем, с начала второго триместра беременности в плазме крови понижается содержание белков, прежде всего альбумина. Снижение уровня концентрации альбуминов в плазме крови уменьшает количество связанного с ними препарата, т.е. увеличивается свободная (не связанная с белками) его фракция. Увеличение концентрации не связанного с белком активного ЛС может привести к проявлению его токсического действия даже в случае применения его в средних терапевтических дозах.

Особенности биотрансформации ЛС. У женщин в период беременности изменяется скорость биотрансформации ЛС в печени, что связано с некоторым снижением у них активности ферментов печени. Однако следует помнить, что биологически активные вещества, вырабатываемые в организме, могут существенно влиять на активность печеночных ферментов, принимающих участие в биотрансформации ЛС. Например, уровень прогестерона во время беременности увеличивается приблизительно в 10 раз. Прогестерон в определенной мере тормозит активность печеночных ферментов, чем обусловлена относительно низкая метаболическая активность ферментов печени. Вместе с тем, при позднем токсикозе беременных в их организме существенно повышается уровень 6-(3-гидрокортизола, что влечет за собой активацию систем микросомального окисления в печени, т.е. повышение скорости биотрансформации ЛС. Таким образом, в зависимости от срока беременности и уровня биологически активных

веществ в организме возможно или усиление, или замедление биотрансформации ЛС, что, естественно, требует коррекции доз назначенных препаратов.

Особенности экскреции ЛС. У женщин в период беременности фармакокинетика ЛС изменена и на уровне их выведения. Известно, что, с одной стороны, увеличивается скорость клубочковой фильтрации, а с другой — увеличивается реабсорбция в почечных канальцах. В силу этого элиминация многих ЛС и биологически активных веществ существенно и разнонаправленно изменяется. Так, например, скорость элиминации глюкозы возрастает, а экскреция ионов Na^+ уменьшается. Вместе с тем, необходимо помнить, что увеличение скорости клубочковой фильтрации у беременных относительна, так как у них ток плазмы через почки увеличивается приблизительно до 100 %, а скорость клубочковой фильтрации возрастает лишь на 70 %. Кроме того, у беременных рН мочи имеет тенденцию к увеличению, т.е. к защелачиванию, что влечет за собой изменение ионизации ЛС и величины их реабсорбции в канальцах нефрона.

Изменение фармакокинетики ЛС во время беременности существенным образом может влиять на их фармадинамику и тем самым усиливать или уменьшать конечный терапевтический эффект. Более того, изменение фармакокинетики ЛС может привести к проявлению токсического действия препаратов. Следует особенно подчеркнуть, что в некоторых случаях изменения фармакокинетики ЛС, практически не влияющих на организм матери, могут оказать существенное повреждающее действие на плод.

Особенности плацентарной фармакокинетики ЛС. Особая роль в формировании реакции плода на ЛС принадлежит плаценте. Способность плаценты «пропускать» или «не пропускать» ЛС зависит от 4-х основных факторов:

- функционального состояния плаценты и активности ее ферментных систем;

- особенностей кровотока через плаценту;

- особенностей плацентарной фармакокинетики ЛС;

- психо-эмоционального состояния матери.

Непосредственно к клинической фармакологии наибольшее отношение имеют особенности взаимодействия ЛС на уровне плацента—кровь—плод. Однако нельзя сбрасывать со счета и другие вышеприведенные факторы.

Особенности функционального состояния плаценты и наличие в ней более 100 ферментов, безусловно, влияют на биотрансформацию ЛС, проходящих через плаценту.

Не менее важное влияние на проникновение и обратное выведение ЛС оказывают особенности состояния кровообращения плаценты. Так, хорошо известно, что в последний триместр беременности отмечается относительное снижение кровотока в матке. А такие заболевания, как сахарный диабет, гипертоническая

болезнь, преэклампсия, эклампсия и многие другие приводят не к относительному, а абсолютному снижению кровотока в беременной матке, а следовательно, к уменьшению плацентарного кровотока. Стрессовые ситуации, длительная депрессия также оказывают негативное влияние на состояние кровоснабжения беременной матки.

На плацентарную фармакокинетику ЛС могут влиять следующие факторы:

- срок беременности;
- физико-химические свойства лекарств;
- скорость прохождения плацентарного барьера ЛС;
- длительность действия ЛС;
- особенности распределения ЛС в тканях и органах плода;
- биотрансформация ЛС как в ткани плаценты, так и в органах и тканях плода;
- особенности элиминации ЛС через плаценту.

Переход ЛС через плацентарный барьер происходит путем диффузии, активного транспорта и пиноцитоза. Следует помнить, что «непроеходимость» плаценты для ЛС относительна и во многом зависит от их концентрации в плазме крови матери. С момента зачатия до 32—35 недели беременности проницаемость плаценты для ЛС возрастает по мере ее роста и увеличения количества ворсинок, т.е. по мере увеличения ее площади.

Ранее считали, что через плаценту к плоду могут проникнуть только липофильные ЛС, а от гидрофильных ЛС плод защищен плацентарным барьером. Однако в последнее время показано, что и гидрофильные препараты могут проникать через плаценту. Более того, гидрофильные препараты могут метаболизироваться в тканях плаценты, в результате чего образуются еще более гидрофильные метаболиты.

В отличие от липофильных ЛС, которые легко экскретируются плацентой, т.е. легко проникают обратно в организм матери, гидрофильные ЛС и их гидрофильные метаболиты экскретируются плацентой крайне незначительно.

Следовательно, гидрофильные ЛС несут в себе потенциальную угрозу для плода, так как в отличие от липофильных препаратов плохо экскретируются плацентой и кумулируются в ткани плода или околоплодной жидкости. Следует подчеркнуть, что в третьем триместре беременности и липофильные ЛС имеют тенденцию накапливаться в тканях плода.

Преодолев плацентарный барьер, ЛС попадают в организм плода, где подвергаются специфическим фармакокинетическим изменениям. После прохождения через плаценту ЛС попадают в пупочную вену. Далее 60—80 % крови и, следовательно, растворенных в ней ЛС попадает в систему воротной вены печени плода, а 20—40 % через венозный проток непосредственно в нижнюю полую вену, а оттуда в системный кровоток, т.е. 20—40 % попавше-

го в организм плода препарата не подвергается пресистемной элиминации в печени плода.

В связи с тем, что концентрация белка в плазме крови плода значительно ниже, чем в плазме крови матери, большая часть ЛС, попавшего в кровеносное русло плода, находится в нем в свободном, т.е. активном состоянии, в связи с чем возрастает опасность его повреждающего действия на органы и ткани плода, особенно на его центральную нервную систему. Это обусловлено тем, что ЦНС плода получает значительно больший процент крови от сердечного выброса, чем ЦНС новорожденных. Следует учитывать и тот факт, что печень (главный защитный орган) у плода недостаточно развита. В силу этого, дезинтокси-кационная и метаболизирующая активность печени незначительны. Биотрансформация ЛС в печени плода протекает существенно медленнее, чем в постнатальном периоде, вследствие низкой активности отдельных печеночных ферментов и/или полного их отсутствия. Помимо печени, метаболизм ЛС в организме плода может происходить в поджелудочной железе, надпочечниках и половых железах.

Выделительная система плода состоит из двух функциональных систем: первой (главной) — плаценты и второй — собственно почек плода. Плацента является выделительным органом плода для липофильных ЛС, гидрофильные ЛС плацентой экскретируются плохо и вследствие этого имеют тенденцию к кумуляции в организме плода. Почки плода к концу беременности выделяют 15—20 мл мочи в 1 ч. Скорость и эффективность экскреции почками плода ЛС пропорциональна степени их развития и функциональной активности нефрона. ЛС, попав в амниотическую жидкость, могут подвергаться обратной реабсорбции в организм плода. Это обусловлено тем, что ЛС, растворенные в амниотической жидкости, попадая в кишечник плода, могут снова поступить в системный кровоток, что, естественно, увеличивает время их воздействия на организм плода и повышает риск токсического действия. Скорость поглощения амниотической жидкости плодом к концу беременности составляет 5—7 мл/ч. Кроме того, кожа плода проницаема для воды и вследствие этого может экскретировать (поглощать) из амниотической жидкости гидрофильные ЛС.

По способности оказывать повреждающее действие на плод лекарственные средства делятся на 3 группы.

I группа. Лекарственные средства с высоким риском развития повреждающего действия на плод, применение которых во время беременности **обязательно** требует ее прерывания:

иммунодепрессанты (например, азатиоприн). Эти препараты действуют не только на эмбрион, но и на женские (до 6—12 мес) и мужские (до 3 мес) половые клетки до периода зачатия, т.е. если азатиоприм был назначен небеременной женщине детородного возраста, то риск повреждающего действия на плод в случае

беременности сохраняется в течение 1 года от момента окончания приема препарата;

антибиотики группы цефалоспоринов (цефадроксил, цефазо-лин, цефалексин, цефалотин, цефапирин, цефиксим, цефоди-зим, цефотаксим, цефнодоксим, цефрадин, цефтазидим, цефр-тиаксон, цефуроксим);

противогрибковые антибиотики (амфотерицин, микогептин и др.);
цитостатики (метотрексат, винкристин, фторурацил, цикло-фосфан) вызывают нарушение обмена фолиевой кислоты. При-менение их в ранние сроки беременности приводит к гибели эм-бриона, а в поздние — к деформации лицевой части черепа и нарушению скорости его окостенения;

противоопухолевые антибиотики (блеомицин, рубомицин, эпирубицин и др.).

II группа. Лекарственные средства, применение которых в пер-вые 3—10 недель беременности в большинстве случаев может выз-вать гибель эмбриона и/или самопроизвольный выкидыш:

нейролептики (аминазин, неупелтил, модитен и др.);

препараты лития (лития карбонат, лития оксибутират);

антипаркинсонические препараты, обладающие центральным М-холиноблокирующим действием (беллазон, динезин, норакин, тропацин, циклодол и др.);

противосудорожные препараты (дифенин, карбамазепин).

нестероидные противовоспалительные средства (мелоксикам, напроксен, пироксикам, фенилбутазон и др.);

антикоагулянты непрямого действия (неодикумарин, синку-мар и др.);

антидиабетические препараты для приема внутрь (букарбан, гликвидон, изодибут и др.);

глюкокортикостероиды (кортизон, преднизолон, триамцино-лон, дексаметазон, метилпреднизолон, флудрокортизон и др.);

препараты для лечения заболеваний щитовидной железы (тиа-мазол, йодиды);

антибиотики (аминогликозиды, тетрациклины, рифампицин);

противомаларийные лекарственные средства (плаквенил, хин-гамин, хинин и др.);

содержащие алкоголь Л С.

III группа. Лекарственные средства умеренного риска:

трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин и др.);

транквилизаторы — карбаминовые эфиры пропандиола (меп-робамат);

антипаркинсонические препараты — производные левопы;

препараты, содержащие женские половые гормоны — эстро-гены;

сульфаниламиды;

препарат для лечения протозойных инфекций — метронидазол.

6.2.2. Особенности назначения некоторых групп лекарственных средств женщинам в период беременности

Лекарственные средства для наркоза. ЛС для наркоза, например эфир, легко проникает через плаценту и может вызвать угнетение дыхания плода, поэтому его назначение для обезболивания родов и кесарева сечения нерационально. Для этой цели желательно использовать предийон, который медленно проходит через плаценту и быстро метаболизируется организмом плода.

Снотворные лекарственные средства. Барбитураты (барбитал, фенобарбитал, этаминал натрия и ДР-) легко проникают через плаценту. Возможно угнетение дыхательного центра; при этом их концентрация в центральной нервной системе плода выше, чем у матери. Применение этой группы снотворных, особенно в последние недели беременности, нерационально. Беременным в качестве снотворного средства можно назначать седуксен (в умеренных дозах). Однако в последние недели беременности прием седуксена следует прекратить, поскольку препарат (и другие транквилизаторы — производные бензодиазепина), как и барбитураты, может вызвать угнетение дыхательного центра плода.

Нейролептики. Аминазин ранее широко применяли для лечения токсикоза беременных, так как он не обладает тератогенным действием. Однако в последнее время появились сообщения о том, что препарат может вызвать ретинопатию и оказать гепатотоксическое действие на плод.

Противосудорожные препараты. Абсолютно противопоказаны аминоглутемид, баклофен, валь-проат, триметин, суксилеп. Применение противосудорожного ЛС дифенина у беременных приблизительно в 10 % случаев вызывает нарушения внутриутробного развития плода, проявляющиеся в нарушении строения лицевого нерва, аномалиях развития сердца и половых органов, отсутствии ногтей и т.д. В силу этого использование дифенина нецелесообразно.

Вместе с тем, из-за невозможности отказаться при соответствующих показаниях от применения противоэпилептических средств менее опасным является применение фенобарбитала, гексамедина или клоназепама. При этом, однако, следует помнить, что эти препараты могут вызвать коагулопатию у новорожденных. Для ее профилактики назначают витамин К. Еще раз необходимо подчеркнуть, что все противосудорожные ЛС могут оказывать повреждающее воздействие на плод, в том числе вызывать атрезию ануса, дислокацию бедра, гипоплазию ногтей, неполное закрытие спинномозгового канала и т.д. Рекомендуемым препаратом для лечения судорожного синдрома, т.е. препаратом выбора, у беременных является сульфат магния, однако следует помнить, что он может вызывать гипокальциемию и неонатальные неврологические расстройства.

Наркотические анальгетики. Наркотические анальгетики этой группы, например морфин, легко проникают через плаценту, накапливаются в центральной нервной системе плода и могут вызвать угнетение его дыхательного центра. После родов это может вызвать «синдром отмены» у новорожденного, его заторможенность, вялость. Назначение этой группы препаратов беременным нежелательно.

Ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства. Препараты этой группы беременным следует назначать с осторожностью, кратковременно и в малых дозах, так как на фоне их применения в поздние сроки беременности возможно перенашивание беременности (ввиду угнетения синтеза простагландинов), ослабление родовой деятельности; появление кровотечений, а также развитие легочной гипертензии ввиду преждевременного закрытия баталлова протока у плода. Особенно опасны в этом плане индометацин и ортофен. К относительно безопасным препаратам можно отнести парацетамол (0,2—0,3 г) и ацетилсалициловую кислоту в малых дозах.

Симпатолитики. Применение резерпина в конце беременности может вызвать бронхорею, брадикардию плода. Новорожденные плохо сосут, наблюдается заложенность носа, склонность к гипотермии. Однако резерпин в дозе менее 0,5 мг/кг через плаценту не проникает. Поэтому возможно его назначение в качестве антигипертензивного средства для лечения артериальной гипертензии у беременных (в дозе менее 0,5 мг/кг).

Антигипертензивные лекарственные средства. Лечение артериальной гипертензии у беременных, как правило, начинают при подъеме диастолического артериального давления в положении сидя выше 90 мм рт. ст. В этих случаях возможно использовать малые дозы центрального α_2 -адреностимулятора метилдофа, (3-адреноблокаторы, лучше избирательные, так как неизбирательные (3-блокаторы, например пропранолол, могут вызвать повышение тонуса матки, снижение сердечного выброса, гипотрофию плаценты и плода. Кроме того, пропранолол, проходя в неизмененном виде через плаценту, может вызвать у плода брадикардию, гипоксию, гипогликемию, гипербилирубинемия и т.д. Внутримышечное введение сульфата магния в качестве антигипертензивного средства беременным перед родами может вызвать у новорожденного нервно-мышечную блокаду и летаргическое состояние.

Мочегонные ЛС. Тиазидные диуретики (гипотиазид, оксодолин и др.) могут вызвать тромбоцитопению и нарушения электролитного баланса у беременной, увеличить риск мертворождений, а также внутриутробной брадикардии и геморрагического панкреатита плода, вследствие чего беременным женщинам эти препараты не назначают. В качестве мочегонных ЛС беременным рекомендуют низкие дозы петлевого диуретика фуросемида.

Спорынья и ее алкалоиды. Не рекомендуется назначать женщинам в период беременности спорынью и ее алкалоиды, так как препараты этой группы содержат эрготамин, способствующий развитию спазма сосудов плаценты.

Пероральные гормональные контрацептивные лекарственные средства. Препараты этой группы обладают тератогенным действием и могут вызвать у плода развитие синдрома VACTERL: нарушение развития головного мозга, сердца, пищевода, трахеи, почек, прямой кишки и конечностей.

Противорвотные лекарственные средства. Как правило, тошнота и рвота являются одним из классических симптомов беременности и не требуют медикаментозного лечения. Лишь в тех случаях, когда развивается дегидратация, потеря массы тела, метаболический ацидоз, беременным назначают пиридоксин (витамин В₆) — 50—100 мг/сут, часто в комбинации с антигистаминным препаратом — блокатором Н₁-гистаминовых рецепторов дипразином (10—25 мг/сут) или противорвотным препаратом метоклопрамидом (10 мг в/м или 5 мг в/в каждые 6 ч). Последний препарат используют, как правило, при неукротимой рвоте и лишь в поздние сроки беременности.

Витамины. Тератогенное действие оказывают гипо- или гипervитаминозы:

- гиповитаминоз А вызывает расщепление твердого нёба и анэнцефалию;

- гиповитаминоз В₂ вызывает аномалию развития конечностей, расщепление твердого нёба;

- гиповитаминоз С приводит к прерыванию беременности;

- гиповитаминоз Е приводит к нарушению развития и гибели эмбриона;

- недостаточность в организме фолиевой кислоты приводит к порокам развития сердечно-сосудистой системы и органов зрения;

- гипервитаминоз С вызывает резкое снижение проницаемости сосудов, ухудшение питания тканей, прерывание беременности.

Антикоагулянты. Антикоагулянт прямого действия гепарин не проникает через плаценту. Напротив, большинство не прямых антикоагулянтов (неодикумарин, синкумар, фенилин и др.), легко проникая через плаценту, могут вызвать геморрагии плода, не вызывая при этом геморрагии у матери. Назначение антикоагулянтов непрямого действия в I триместре беременности оказывает повреждающее действие на плод: гипоплазию носа, укорочение рук, атрофию глаз, катаракту и т.д.

Гормональные лекарственные средства:

- гормон передней доли гипофиза — кортикотропин — оказывает тератогенное действие, проявляющееся в задержке внутриутробного развития плода, расщеплении твердого нёба, гипоплазии надпочечников и т.д., однако при системных заболеваниях

соединительной ткани у матери его применяют под строгим контролем врача;

гормоны поджелудочной железы и пероральные сахаропонижающие препараты, несмотря на то, что для пероральных антидиабетических препаратов эмбриотоксическое действие окончательно не доказано, для лечения сахарного диабета у беременных предпочтительно применение препаратов инсулина. Следует также отметить, что противодиабетические препараты — производные сульфонилмочевины (букарбан, бутамид, изодибут и др.) более безопасны для матери и плода, чем бигуаниды (глибутид, глиформин, метформин и др.);

препараты для лечения заболеваний щитовидной железы, особенно их назначение с 4 мес беременности, может привести к развитию у новорожденного врожденного гипотиреоза;

гормональные препараты на основе женских половых гормонов. Прием диэтилstilбэстрола на 8—17 нед беременности повышает риск развития рака матки у родившихся девочек, когда они достигают возраста 15—19 лет. Кроме того, у них возможно нарушение развития слизистой оболочки влагалища. Препараты, содержащие эстрогены и гестагены, не должны приниматься на 1—4 мес беременности, так как это может вызвать нарушение развития сердца и конечностей у плода. Необходимо отметить, что эстрогены, назначенные на 10—15 нед беременности, могут вызвать у родившихся мальчиков развитие псевдогермафродитизма.

Противомикробные лекарственные средства:

антибиотики у плода в большей степени, чем у матери, могут вызвать проявление токсических эффектов. Тетрациклин в больших дозах, назначенный в поздний срок беременности, может вызвать у плода острую желтую дистрофию печени. Кроме того, даже небольшие дозы тетрациклина, принимаемые в этот срок, могут вызвать окрашивание зубов плода, их гипоплазию, замедление развития скелета. При приеме стрептомицина во время беременности возможно развитие поражений нервной системы плода, в частности, поражение слухового нерва, микромиелию, нарушение развития скелета. Несмотря на то, что канамицин и гентамицин в крайних случаях назначают беременным, они также могут вызывать нарушения развития органов слуха у плода;

сульфаниламиды (особенно длительного действия) нежелательно использовать в III триместре беременности, так как они, интенсивно связываясь с белками плазмы крови, вытесняют при этом билирубин, что может привести к развитию желтухи у новорожденных. Кроме того, сульфаниламиды, а также нитрофураны могут вызвать у новорожденных гемолитическую анемию. Нежелательно назначать беременным бисептол, так как он может нарушать обмен фолиевой кислоты как в организме матери, так и в организме плода;

фторхинолоны беременным противопоказаны.

6.3. Особенности применения лекарственных средств у кормящих матерей

6.3.1. Лекарственные средства, влияющие на секрецию молока

Секреция молока в физиологических условиях контролируется гормоном передней доли гипофиза — пролактином. Скорость выработки пролактина регулируется нейросекреторными структурами гипоталамуса, секретирующими специальные гормоны, стимулирующие (пролактин-релизинг-фактор — пролактолиберин), или тормозящие (пролактинингибирующий фактор — пролактостатин) высвобождение пролактина.

Помимо пролактина на молокообразование существенное влияние оказывает собственно кровоснабжение молочных желез, которое в определенной мере регулируется такими гормонами, как соматотропин, адренокортикотропин, инсулин и др. Объемный кровоток в молочной железе в 400—500 раз больше объема продуцируемого ею молока и очень чувствителен к уровню в плазме крови катехоламинов (адреналин, норадреналин). Увеличение концентрации катехоламинов в плазме крови ведет к снижению объемной скорости кровотока в молочной железе и, следовательно, к угнетению секреции молока. Отделение молока происходит при помощи расположенных вдоль молочных ходов миоэпителиальных клеток, активность которых регулируется гормоном задней доли гипофиза окситоцином.

Естественно, что ЛС, влияющие на функцию желез внутренней секреции, трофику и кровоснабжение молочной железы, могут или стимулировать, или угнетать ее молокообразующую функцию.

Гиполактация (пониженное молокообразование) может быть *первичной*, развившейся вследствие недостаточной выработки гормонов, регулирующих секреторную функцию молочных желез, и *вторичной*, развившейся на фоне какого-либо заболевания.

Для лечения первичной гиполактации обычно используют синтетические гормоны, стимулирующие секреторную функцию молочной железы (лактин, дезаминоокситоцин и др.), или ЛС, стимулирующие секрецию пролактина (метоклопрамид, сульпирид и др.).

Терапия вторичной гиполактации, как правило, комплексная и направленная как на лечение основного заболевания, так и на восстановление лактации.

Необходимо отметить, что при лечении гиполактации, помимо фармакотерапии, кормящая мать обязательно должна соблюдать режим сна и отдыха, рационального полноценного питания (с обязательным ежедневным употреблением не менее 1 л молока или кисломолочных продуктов), комбинируя его прием с витаминотерапией (витамины С, РР, Е, В₁, В₂, В₆) и т.д.

В тех случаях, когда необходимо подавление лактации, используют такие ЛС, как бромкриптин, лизурид, оральные гормональные контрацептивы и т.д.

Не менее важной медицинской проблемой является вопрос о применении кормящими матерями ЛС для лечения их соматических или психических заболеваний. Это усугубляется тем, что в настоящее время постоянно растет количество женщин, страдающих хроническими заболеваниями, требующими постоянного приема одного или нескольких ЛС как во время беременности, так и во время всего периода кормления ребенка грудью. Сложность этой проблемы обусловлена тем, что большинство ЛС, применяемых кормящими матерями, выделяются с молоком и могут оказать на организм ребенка повреждающее действие или существенно повлиять на его психический статус.

Проблема заключается еще в том, что некоторые ЛС могут влиять на кровоснабжение молочных желез, секрецию пролактина, окситоцина и т.д., что может уменьшить или даже полностью подавить лактацию. К таким ЛС относятся препараты, содержащие женские половые гормоны эстрогены и прогестерон, адреномиметики адреналин и норадреналин, симпатомиметик эфедрин, петлевой диуретик фуросемид, препарат для лечения паркинсонизма левопра и т.д.

ЛС экскретируются из плазмы крови в молоко только в тех случаях, если они не связаны с белками плазмы крови, т.е. находятся в плазме в свободном, активном состоянии, при этом, как правило, их относительная молекулярная масса не превышает 200. В большинстве случаев экскреция ЛС в молоко осуществляется путем пассивной диффузии. Способностью к такому проникновению обладают лишь неионизированные, малополярные липофильные молекулы ЛС. Вследствие того, что рН молока (6,8) меньше, чем рН плазмы крови (7,4), ЛС, молекулы которых являются слабыми основаниями, в большей степени способны накапливаться в молоке, чем ЛС, молекулы которых являются слабыми кислотами. Незначительное количество ЛС может экскретироваться в молоко путем активного транспорта и пиноцитоза. Вследствие того, что молоко представляет собой жировую эмульсию, некоторые ЛС могут накапливаться в его липидной фракции в более высокой концентрации, чем в плазме крови.

Как правило, ребенку с молоком поступает 1—2 % от дозы ЛС, принятой матерью, однако этого количества ЛС достаточно, чтобы оказать повреждающее действие на его организм. Помимо концентрации ЛС в молоке матери, существенное значение имеет функциональное состояние ЖКТ ребенка. В силу этого ЛС, находящиеся в молоке матери в высоких концентрациях, например, антибиотики аминогликозиды, при нормальном состоянии слизистой кишечника ребенка практически не всасываются, в то время как в ситуации, когда имеются воспалительные изменения ели-

зистой кишечника ребенка, аминогликозиды активно абсорбируются в кишечнике и оказывают на организм ребенка повреждающее действие.

Необходимо четко понимать, что существует множество индивидуальных особенностей функционирования как организма матери, так и ребенка, и слишком большое количество зачастую неизвестных или непредсказуемых факторов, которые могут влиять на экскрецию ЛС в молоко и на абсорбцию ЛС ЖКТ ребенка. Поэтому, назначая ЛС кормящим матерям, медицинский работник должен придерживаться *следующего правила*: по мере возможности попытаться заменить ЛС, хорошо проникающее в молоко, на препарат аналогичного действия, плохо или вообще не проникающий в молоко и тем самым не оказывающий повреждающего влияния на организм ребенка, а если такого ЛС не существует, проводить фармакотерапию только в тех ситуациях, когда ухудшение состояния здоровья матери может нанести больший вред ребенку, чем назначенное ей ЛС.

В тех случаях, когда назначение ЛС необходимо для уменьшения в максимальной мере их возможного повреждающего действия на ребенка, прием препаратов следует производить во время кормления или сразу же после него, так как при этом максимально снижается его концентрация в молоке матери, а в случае приема ЛС 1 раз в сутки препарат рационально принимать вечером, при этом ночное кормление грудью заменив на кормление сцеженным перед приемом ЛС молоком.

Следует также объяснить матери, что без консультации с медицинским работником не следует принимать никаких ЛС. Кроме того, мать должна быть информирована о том, что при появлении первых, даже незначительных изменений в состоянии ребенка, прием назначенного ей препарата и кормление грудью следует временно прекратить во избежание накопления ЛС в организме ребенка и, как следствие этого, развития возможных тяжелых осложнений. Кормление грудью и прием ЛС можно возобновить лишь после консультации со специалистом и получения однозначного ответа **на** вопрос о том, что более вредно для здоровья ребенка: ухудшение состояния матери или назначение ей лекарственного препарата.

В тех случаях, когда лечение необходимо, а известно, что лекарственное средство, выделяясь с молоком, может оказать вредное влияние на организм ребенка, необходимо перейти на искусственное вскармливание.

Лекарственные средства, противопоказанные к применению. Кормящим матерям противопоказаны следующие ЛС (в случае необходимости их применения грудное вскармливание на период лечения следует прекратить).

Лекарственные средства, действующие на ЦНС:

снотворные ЛС из группы барбитуратов (барбитал, этаминал натрия и др.);

транквилизаторы (алпразолам, бромазепам, гидазепам, нитразепам, тазепам, феназепам, элениум и др.);

нейролептики (галоперидол, тизерцин, неуплептил, этаперазин, трифтазин, модитен, лития карбонат, лития оксипутират);

антидепрессанты (доксепин, имипрамин, кломипрамин, тримипрамин);

лекарственные средства для лечения паркинсонизма (левопа, лизурид, цикл од ол, бипериден);

противосудорожные ЛС (триметин, суксилеп).

Анальгетические и нестероидные противовоспалительные ЛС:

наркотические анальгетики (буторфанол, морфин, трамадол);

нестероидные противовоспалительные ЛС (кетопрофен, мелоксикам, индометацин, бутадион).

Лекарственные средства, действующие на сердечно-сосудистую систему:

антиаритмические (амиодарон, орнид);

антагонисты ионов Ca^{++} (дилтиазем, исрадицин, нифедипин, нифедипин);

а- и р-адреностимуляторы (адреналин, мезатон);

р-адреноблокаторы (ацebutалол, бетаксалол, бисопролол, надолол, пиндолол);

ингибиторы АПФ (каптоприл, квинеприл, лизиноприл, лозартан, рамиприл, фозиноприл, эналаприл);

симпатомиметик эфедрин;

симпатолитик резерпин.

Мочегонные лекарственные средства (арифон, буфенокс, гипотиазид, ксипамид, триамтерен, этакриновая кислота).

Лекарственные средства для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки:

блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (роксатидин, фамотидин, циметидин);

ингибиторы H^+ -, K^+ -АТФазы (омепразол).

Гормональные лекарственные средства:

лекарственные средства, применяемые для лечения заболеваний щитовидной железы, содержащие йод, особенно йод¹³¹;

эстрогены в высоких дозах;

противодиабетические ЛС, применяемые *per os* (букарбан, бутамид, глибенкламид, глибутид, гликвидон, гликлазид, глиформин, глипизид, глюкобай, хлорпропамид).

Противомикробные лекарственные средства:

антибиотики группы цефалоспоринов (цефадроксил, цефазолин, цефалексин, цефалотин, цефапирин, цефиксим, цефодизим, цефнодоксим, цефрадин, цефтазидим, цефтриаксон, цефу-роксим), антибиотики группы тетрациклина; антибиотики-макролиды (мидекамицин, рокситромицин, спирамицин), антибиотики группы рифампицина; антибиотики-линкозамиды, а также левомецетин, меропенем, спектиномицин;

синтетические противомикробные ЛС: комбинированные сульфаниламиды, содержащие в своем составе триметоприм (бакт-рим, бисептол, гросептол, септрин, тримосул и др.); фторхинолоны; налидиксовая кислота;

противопротозойные ЛС (метронидазол, хлоракин);

противомаларийные ЛС (плаквенил);

противогрибковые ЛС (гризеофульвин, кетоконазол, ламизил, флуконазол, флуцитозин);

противовирусные ЛС (рибавирин, цидовудин).

А также следующие лекарственные средства:

антикоагулянты непрямого действия (неодикумарин, синкумар);

алкалоиды спорыньи (эрготамин);

ЛС для лечения онкологических заболеваний;

жирорастворимые витамины А и Д в высоких дозах;

ЛС для подавления лактации (бромкриптин);

ЛС, содержащие в своем составе соли золота (кризанол).

Лекарственные средства, нежелательные к применению. Кормящим матерям нежелательно назначать следующие ЛС, однако в случае необходимости их применение допустимо при соблюдении осторожности и внимательном наблюдении за состоянием ребенка.

Лекарственные средства, действующие на ЦНС:

нейролептики (аминазин);

транквилизаторы (диазепам, лоразепам);

антидепрессанты (серталин);

противосудорожные ЛС (карбамазепин, дифенин, вальпроат);

лекарственные средства, содержащие бром.

Анальгетические и нестероидные противовоспалительные лекарственные средства:

наркотические анальгетики (фентанил, промедол, омнопон);

нестероидные противовоспалительные ЛС (ацетилсалициловая кислота, диклофенак, напроксен, флурбипрофен).

Лекарственные средства, действующие на сердечно-сосудистую систему:

антигипертензивные (гуанфацин, доксазозин, клофелин, метилдопа);

α-адреноблокаторы (фентоламин);

(β-адреноблокаторы (атенолол, пропранолол, соталол);

антагонисты ионов Ca^{++} (бепридил, верапамил, нифедипин, фелодипин);

ингибиторы АПФ (беназеприл);

органические нитраты (изосорбид моно- и динитрат и их препараты);

негликозидные кардиотоники (дофамин, добутамин);

антиаритмические (аллапинин, лидокаин, мексилетин, хинидин).

Противомикробные лекарственные средства:

антибиотики группы пенициллина (азлоциллин, амоксицил-лин, тикарциллин); монобактамы (азтреонам); аминогликозиды

(гентамицин, канамицин, нетилмицин, стрептомицин, тобрамицин); антибиотики-макролиды (азитромицин, диритромицин, джозамицин, олеандомицин, эритромицин);

противотуберкулезные ЛС (этамбутол);

противогрибковые (интраконазол, миконазол);

антигельминтные (вермокс, декарис);

противовирусные (ацикловир).

А также следующие лекарственные средства:

мочегонные (оксодолин);

слабительные (бисакодил);

глюкокортикостероиды (дексаметазон, кортизон, метилпреднизолон, триамцинолон);

бронхолитические ЛС группы теофиллина;

блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов (низатидин, ранитидин);

M-холиноблокаторы (атропин, экстракт красавки);

алкалоиды спорыньи (эргометрин).

Применение ЛС при постоянном контроле за состоянием ребенка.

Кормящим матерям можно применять следующие препараты.

Лекарственные средства, влияющие на ЦНС:

нейролептики (дроперидол, пропазин, меллерил);

транквилизаторы (клоназепам, темазепам);

антидепрессанты (амитриптилин, бефол, инказан, тетриндол, пиразидол, фторацизин);

противосудорожные ЛС (аминоглутетимид, баклофен, гексамидин).

Анальгетические и нестероидные противовоспалительные лекарственные:

анальгетики-антипиретики (анальгин, парацетамол);

нестероидные противовоспалительные ЛС (бупрофен, пироксикам).

Лекарственные средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему:

антиаритмические (аймалин, этмозин, пропафенон, этализин);

антигипертензивные (дибазол, апрессин, магния сульфат);

р-адреноблокаторы (лабеталол, метопролол, окспренолол);

антагонисты ионов Ca⁺⁺ (амлодипин);

органические нитраты группы нитроглицерина и нитропруссид натрия;

сердечные гликозиды (дигоксин, дигитоксин, строфантин).

Мочегонные лекарственные средства (амилорид, спиронолактон, фуросемид).

Лекарственные средства, применяемые для лечения бронхообструктивного синдрома:

рУадреностимуляторы (сальбутамол, сальметрол, тербуталин, фенотерол);

ЛС, тормозящие высвобождение гистамина и других «медиаторов» аллергии (кромоллин натрий);

муколитические ЛС (ацетилцистеин, карбоцистеин).

Гормональные лекарственные средства:

глюкокортикостероиды (бетаметазон, гидрокортизон);
инсулин.

Противомикробные лекарственные средства:

антибиотики группы пенициллина (ампициллин, бакампициллин, бензилпенициллины, карбенициллин, флоксациллин, оксациллин, пиперациллин);

антибиотики-карбапемы (тиенам);

аминогликозиды (амикацин, неомицин);

антибиотики-макролиды (зинерит);

синтетические противомикробные ЛС (пипемидиновая кислота);

нитрофураны (фурацилин, фурадонин, фурагин, фуразолидон);

противотуберкулезные ЛС (изониазид, метазид, пипразинамид, пронирид, салюзид, фтивазид, этионамид);

противопрозоновые ЛС (тинидазол, хлорохин);

противогрибковые ЛС (амфотерицин В, клотримазол, пимафуцин, нистатин);

противовирусные ЛС (ремантадин).

Витамины, за исключением жирорастворимых витаминов А и D, в высоких дозах.

6.4. Особенности применения лекарственных средств у новорожденных

Фармакодинамика и фармакокинетика ЛС в организме новорожденного, и особенно недоношенного ребенка, в значительной мере отличается от таковой не только у взрослых людей, но и даже у грудных детей, вышедших из неонатального периода (неонатальный период — с момента рождения до 28 дня жизни). На протяжении неонатального периода фармакодинамика и особенно фармакокинетика ЛС могут меняться ежедневно и к его концу или приближаются к показателям, характерным для взрослого человека, или же все еще значительно от них отличаются.

6.4.1. Особенности фармакокинетики лекарственных средств у новорожденных

Особенности введения ЛС. Особенности в/в введения ЛС в первые часы жизни ребенка. Лекарственные средства новорожденному чаще вводят в/в, относительно реже в/м и п/к. Однако, исходя из особенностей состояния ребенка, ЛС может вводиться per os, ингаляционно или ректально.

При проведении реанимационных мероприятий только что родившемуся ребенку рационально использовать для в/в введе-

ния ЛС пупочную вену. При этом способе введения до 50 % ЛС через венозный проток попадает в системный кровоток, минуя печень, а 50 % — в систему воротной вены и далее в печень, т. е. подвергается пресистемной элиминации. Следует помнить, что венозный проток функционирует недолго и уже через 10—15 мин после рождения ребенка развивается его спазм, а кровоток через него резко уменьшается. В случае необходимости длительной инфузии ЛС желательно в пупочную вену ввести полихлорвиниловый катетер на глубину 5—6 см ниже пупочного кольца для того, чтобы дистальный конец катетера прошел венозный проток и находился в нижней поллой вене. Катетер перед введением заполняют изотоническим раствором хлорида натрия, а место введения катетера и прилегающую к нему кожу обрабатывают (лучше мазью, содержащей антибиотик). Длительность инфузии ЛС через пуповичный катетер — не более нескольких часов от момента рождения, после чего для введения ЛС используют другие вены.

Особенности в/в введения ЛС. Выбирая вену для введения, следует учитывать тот факт, что ЛС, введенные через кожные вены головы ребенка, очень быстро попадают в сосуды малого круга кровообращения, особенно в тех случаях, когда открыты артериальный проток и овальное отверстие. Необходимо подчеркнуть, что инфузия ЛС в вены кожи головы ребенка, особенно недоношенного, сопровождается изменением реоэнцефалограммы, что косвенно свидетельствует о возможном нарушении мозгового кровотока. Поэтому для введения ЛС желательно использовать вены, расположенные в складках кожи у локтя и предплечья, реже подмышечной области.

В/в введение ЛС, даже болюсное, должно проводиться медленно, со скоростью не более 1—2 мл/мин, с тем, чтобы не создавать гиперволемии и очень высоких концентраций ЛС в плазме, которые могут оказать токсическое влияние на функции печени, сердца, дестабилизировать систему свертывания крови и т.д. Новорожденным не следует в/в вводить гипертонические растворы, так как они могут повредить эндотелий сосудов, нарушить функции гематоэнцефалического барьера и вызвать развитие внутримозговых геморрагий.

Особенности в/м и п/к введения ЛС В/м введение новорожденным используют редко, обычно в тех случаях, когда в/в введение ЛС по каким-либо причинам невозможно. При проведении в/м инъекции следует учитывать тот факт, что ввиду неустойчивости системы гемодинамики у новорожденных, особенно при патологии сердечно-сосудистой системы, нарушении дыхания, гиповолемии, токсикоза, ЛС могут накапливаться на месте инъекции, создавая в мышце депо препарата. В случае восстановления скорости кровотока препарат может начать быстро высвобождаться из депо, в результате чего его концентрация в плазме крови резко возрастет и может достичь токсических величин.

П/к введение ЛС новорожденным используется еще реже, так как вероятность создания лекарственного депо еще выше. Кроме того, подкожные инъекции могут вызвать у ребенка сильную боль, что, естественно, отрицательно скажется на состоянии новорожденного.

Особенности ингаляционного введения ЛС. Ингаляционный способ введения ЛС новорожденным наиболее часто применяют для лечения заболеваний легких, например, для профилактики и лечения респираторного дистресс-синдрома у недоношенных. В этом случае обычно используют экзосурф — препарат, снижающий тенденцию альвеол к коллапсу (спадению). Препарат действует местно, т.е. на легочную ткань. Однако ингаляционный способ введения можно использовать для получения резорбтивного (системного) эффекта ЛС. Например, при ингаляции кислорода или проведении ингаляционного наркоза.

Однако при применении ингаляционного способа введения ЛС следует учитывать, что слизистая оболочка дыхательных путей новорожденных легко ранима, и распыленные во вдыхаемом воздухе препараты могут вызывать ее раздражение, гиперемию, повреждение и т.д. Например, ингаляция новорожденным кислорода в высокой концентрации вызывает у них повреждение альвеол.

Особенности интраназального введения ЛС. В последнее время появились сообщения о высокой эффективности интраназального введения липофильных ЛС детям. Например, для премедикации перед наркозом эффективно используется интраназальное введение снотворного ЛС мидозолама. В этом случае дозы препарата меньше, а эффект развивается быстрее, чем при в/м или ректальном способе введения.

Особенности трансдермального введения ЛС. В отличие от взрослых, у детей, и особенно новорожденных, ЛС достаточно легко всасываются через кожу, т.е. при трансдермальном способе их введения. Это связано с тем, что кожа новорожденных, и особенно кожа недоношенных детей, с одной стороны, очень хорошо кровоснабжается, а с другой стороны, имеет очень тонкий роговой слой. При этом подкожная жировая клетчатка у новорожденных практически отсутствует. Все это приводит к тому, что ЛС, нанесенные на кожу новорожденного, легко и быстро всасываются в кровь и могут достигнуть опасной для жизни ребенка концентрации. Так, например, применение спиртовой настойки йода для обработки кожи новорожденных, особенно недоношенных детей, может сопровождаться быстрой его абсорбцией и резким повышением концентрации йодидов в плазме крови, что, в свою очередь, может повлечь за собой угнетение секреторной функции щитовидной железы. Не менее опасно применение у новорожденных присыпок, содержащих борную кислоту. Нанесение присыпки на месте опрелости у детей в неонатальном периоде сопровождается быстрым всасыванием борной кислоты и резким увеличением ее концентрации в тканях и органах, особенно в почках.

Инттоксикация борной кислотой проявляется рвотой, тошнотой, падением АД, судорогами, высыпанием скарлатиноподобной сыпи. В литературе описано более сотни случаев летальных исходов от применения присыпок, содержащих борную кислоту.

Особенности перорального введения ЛС. Per os ЛС новорожденным вводятся обычно в виде водных растворов и суспензий. Используя этот способ применения ЛС, необходимо учитывать особенности всасывания препаратов в ЖКТ у новорожденных. У новорожденных, особенно недоношенных, существенно понижена секреция соляной кислоты, замедлена эвакуаторная способность желудка. Длительное пребывание ЛС в желудке может способствовать их более полному всасыванию и, следовательно, повышению концентрации препаратов в плазме крови. Время пребывания ЛС в кишечнике новорожденных трудно предсказать, так как перистальтика у них нестабильна и далеко не всегда связана с приемом пищи. Однако необходимо отметить, что у новорожденных в период перед и после кормления скорость всасывания ЛС замедляется.

В настоящее время доказано, что на поверхности слизистой оболочки ЖКТ имеется слой связанной воды, который в определенной мере регулирует скорость всасывания, и чем толще этот слой, тем хуже протекает процесс активного и пассивного всасывания веществ. Считают, что у новорожденных в связи с большим содержанием воды в организме больше и толщина слоя связанной воды на поверхности слизистой оболочки кишечника, что замедляет процесс всасывания в нем ЛС.

При лечении новорожденных следует учитывать, что гиперосмолярные растворы многих ЛС, даже сахарозы, могут вызвать у них развитие некротического энтероколита.

На скорость всасывания ЛС влияет и патология ЖКТ. Так, например, при стеаторее существенно замедляется скорость всасывания жирорастворимых витаминов А и D, а кишечном инфантилизме (дистрофическом заболевании тонкого кишечника, сопровождающемся остеопорозом и склонностью к перелому трубчатых костей и ребер) — антибиотика цефалоспоринового ряда цефалексина и т.д.

Особенности ректального введения ЛС. Ректальный способ введения ЛС достаточно прост и удобен. Однако у новорожденных ЛС, введенное ректально, не одинаковое время удерживается в просвете кишки, что, естественно, сказывается на объеме его всасывания и, следовательно, на концентрации препарата в плазме крови. Необходимо также отметить, что слизистая прямой кишки новорожденных очень нежная, и ЛС могут вызвать ее раздражение и воспаление.

Особенности распределения ЛС. Распределение ЛС в организме новорожденных обусловлено высоким содержанием внеклеточной жидкости, интенсивностью ее обмена, скоростью кровообращения, уровнем белков в плазме крови, особенностью функционирования гематоэнцефалического барьера.

У новорожденных объем внеклеточной жидкости составляет 45 % от массы тела, а у недоношенных детей — 50 %. Для сравнения, объем внеклеточной жидкости у детей 1 года — 25 %. У новорожденных также велика и скорость суточного обмена внеклеточной жидкости, она близка к 60 %, в то время как у взрослого человека скорость обмена не превышает 14 %.

В силу этого гидрофильные ЛС, обладающие низкой связью с белками, легко распределяются во внеклеточной жидкости и также быстро из нее выделяются, при этом их концентрация в плазме крови незначительна. Однако при дегидратации ребенка, когда объем внеклеточной жидкости резко снижается, концентрация водорастворимых ЛС в плазме крови может резко возрастать, вследствие чего возможно появление их побочных эффектов.

У новорожденных детей проницаемость гематоэнцефалического барьера для липофильных ЛС существенно повышена. Это приводит к тому, что такие сильнодействующие ЛС, как, например, наркотические анальгетики, накапливаются в ткани головного мозга новорожденных в более высоких концентрациях, чем у детей старшего возраста и, следовательно, увеличивается и риск проявления их токсических эффектов. Поэтому для лечения новорожденных детей наркотические анальгетики практически не используются.

У новорожденных связь ЛС с белками плазмы крови меньше, чем у детей старшего возраста и взрослых. Это обусловлено тем, что в плазме крови новорожденных содержится:

меньше белков, в том числе и альбуминов;

фетальный (образованный в организме плода) альбумин, имеющий свои особенности связывания с ЛС;

большое количество свободных жирных кислот, которые препятствуют связыванию ЛС с белками плазмы.

Все это приводит к тому, что ЛС, использованные для лечения новорожденного, могут присутствовать в крови в свободном виде в более высоких концентрациях, что увеличивает риск их повреждающего действия на организм ребенка.

Помимо этого, уменьшению связывания ЛС с белками плазмы крови могут способствовать такие патологические состояния новорожденного, как уремия, нефротический синдром, недостаточное поступление с пищей белков, ацидоз.

Кроме того, следует учитывать и тот факт, что сами ЛС могут вытеснять из связи с белками плазмы крови эндогенные вещества и способствовать развитию патологических состояний. Так, например, сульфаниламиды, связываясь с белками плазмы крови новорожденного, вытесняют из связи с ним билирубин. Повышение концентрации свободного билирубина в плазме крови может привести к развитию желтухи новорожденного.

Особенности биотрансформации ЛС. Биотрансформация ЛС в организме новорожденных происходит в основном в печени. Од-

нако препараты могут также метаболизировать в тучках, стенке кишечника, легких, плазме крови и в незначительных количествах в тканях сердца и мозга. Биотрансформация ЛС в организме новорожденных менее эффективна ввиду того, что и активность некоторых ферментных систем их печени, особенно у недоношенных, существенно ниже, чем у детей старшей возрастной группы и взрослых, а ряд ферментов вообще отсутствует. Интенсивность биотрансформации различных ЛС в печени новорожденных неодинакова. Так, например, противосудорожный препарат дифенин биотрансформируется в печени детей двухнедельного возраста с такой же скоростью, как и у взрослых. Однако скорость биотрансформации большинства ЛС у новорожденных ниже и начинает резко возрастать лишь к концу неонатального периода.

В период между началом третьего месяца жизни и тремя годами скорость биотрансформации ЛС в печени существенно выше, чем у взрослых. С четвертого года жизни скорость биотрансформации ЛС постепенно понижается до взрослого уровня.

Ряд ЛС могут индуцировать активность ферментных систем печени новорожденных и тем самым ускорять биотрансформацию других ЛС, т. е. их инактивацию. К индукторам ферментных систем печени новорожденных относятся такие ЛС, как снотворный препарат фенobarбитал, противосудорожное ЛС дифенин, нестероидные противовоспалительные ЛС бутадион, амидопирин, транквилизатор мепробамат, аналептическое ЛС камфора, психостимулятор кофеин, бронхолитик теofilлин, антибиотик рифампицин и др.

У новорожденных для профилактики и лечения гипербилирубинемии достаточно часто применяют индуктор ферментов печени фенobarбитал. Его также используют в терапии новорожденных в качестве успокаивающего и противосудорожного средства. Необходимо учитывать, что назначение на его фоне для профилактики или лечения рахита витамина D ускоряет инактивацию последнего в печени, что требует увеличения дозы витамина.

Ряд антибиотиков (левомицетин, тетрациклин, эритромицин), а также такие ЛС, как нейролептик аминазин, нестероидное противовоспалительное средство индометацин, противотуберкулезный препарат ПАСК способны угнетать (ингибировать) активность ферментов печени новорожденных. Так, например, на фоне применения эритромицина замедляется инактивация в печени бронходилататора теofilлина, что может привести к увеличению его концентрации в плазме крови и, следовательно, к реализации его повреждающего действия на организм ребенка.

Следует также учитывать и тот факт, что вследствие несовершенства ферментных систем печени новорожденных некоторые ЛС, используемые в неонатальном периоде, в результате биотрансформации в печени не инактивируются, а метаболизируются в новые биологически активные соединения. Так, например, бронходилататор теofilлин метаболизируется в печени до кофеина.

Особенности экскреции ЛС. Выделительная функция почек у новорожденных по сравнению со взрослыми существенно снижена. Скорость клубочковой фильтрации у новорожденных составляет 30—40 % от средних значений этой величины у взрослых, а у недоношенных детей может составлять даже 0,5 % по сравнению со взрослыми. Канальцевая секреция у новорожденных также низка и составляет 20—30 % от этого показателя у взрослых. У недоношенных детей скорость канальцевой секреции еще ниже. Почечный кровоток у новорожденных составляет 5—6 % от минутного объема сердца, тогда как у взрослых он колеблется в пределах 15—25 % от величины минутного объема. В силу этого у новорожденных уровень перитубулярного кровотока ниже, чем у взрослых. Почки новорожденных обладают меньшей концентрационной способностью, а сама моча у них более кислая.

Необходимо также отметить, что любая патология, приводящая к снижению кровоснабжения и поступления кислорода к почкам, резко понижают экскреторную способность нефрона.

Замедление процессов фильтрации и канальцевой секреции у новорожденных приводит к тому, что полученные ребенком ЛС экскретируются почками медленно, следствием чего может быть или повышение их концентрации в плазме крови, и/или более длительное нахождение ЛС в организме. Таким образом, замедление экскреции ЛС почками может способствовать усилению его фармакологического действия и/или проявлению его побочного (токсического) действия на организм.

Однако следует отметить, что повышение уровня концентрации ЛС в плазме крови может быть в определенной мере компенсировано тем, что у новорожденных также менее развит процесс реабсорбции (обратного всасывания) ЛС в почечных канальцах. Низкая реабсорбция ЛС в почках новорожденных может ускорить выведение препарата с мочой и, тем самым, в какой-то степени понизить его концентрацию в плазме крови.

В тех случаях, когда ЛС влияет непосредственно на функцию почек новорожденных, его медленное накопление в тканях почек (вследствие менее интенсивного кровоснабжения) будет способствовать и более медленной реализации его эффектов, а вследствие того, что препарат будет медленно выводиться из почек, эффект будет более длительным. Так, например, мочегонное действие петлевого диуретика фуросемида у новорожденных, по сравнению со взрослыми, развивается более медленно, но длится дольше. Если у взрослых после в/в введения фуросемида диуретический эффект начинается через 5—10 мин, достигает максимума через 20 мин и длится 2—4 ч, то у новорожденных после в/в введения фуросемида эффект начинается через 20 мин, достигает максимума к 1—2 ч и длится 5—6 ч. Следовательно, *если ЛС выводится из организма с мочой, т. е. почками, то его следует назначать новорожденным реже, чем взрослым.*

6.4.2. Особенности фармакодинамики лекарственных средств у новорожденных

Существенный вклад в изменение фармакодинамики ЛС у новорожденных вносит и дисбаланс тонуса симпатической и парасимпатической нервной системы. В подавляющем большинстве случаев у новорожденных преобладает тонус парасимпатической нервной системы. В силу этого для подавления повышенной активности парасимпатической нервной системы, например, брадикардии, требуется применение больших доз (в пересчете на площадь поверхности тела, табл. 3) атропина или адреналина, чем у взрослых.

Несовершенство рецепторного аппарата новорожденных, выражающееся в разной степени их функциональной активности, приводит к большим индивидуальным колебаниям ответной реакции организма ребенка на введение стандартных доз ЛС, в частности, непрогнозируемые реакции на ЛС у новорожденных в 3—5 раз выше, чем у взрослых.

Таким образом, незавершенность развития организма новорожденных приводит к тому, что у них риск появления побочных эффектов на прием ЛС в существенной мере выше, чем у взрослых.

В настоящее время выделяют следующие принципиальные механизмы, ответственные за формирование побочных эффектов фармакотерапии у новорожденных:

токсические эффекты ЛС, обусловленные незрелостью ферментных систем, обеспечивающих детоксикацию организма, например, токсический эффект витамина К вследствие низкой активности фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах;

токсические эффекты, связанные с особенностями взаимодействия ЛС с белками плазмы крови новорожденных, например,

Таблица 3

Зависимость дозы ЛС от площади тела ребенка
(по Н. К. Sliver et al. Handbook of Pediatrics, 1983)

Возраст	Масса тела, кг	Площадь поверхности тела, m^2	% дозы взрослых.
Новорожденный	3 6	0,20	1/24
Змее 1 год 6 лет 9	10 20 -	0,30	1/20
лет 12 лет 14 лет	30 40 50	0,45	1/12
Взрослые	70	0,80	1/4
		1,00	60
		1,30	75
		1,50	90
		1,76	100

вытеснение производными нитрофурана билирубина из связи с белками, что приводит к повышению концентрации последнего в плазме крови и развитию желтухи;

токсические эффекты ЛС, обусловленные несовершенством выделительной функции почек у новорожденных;

токсические эффекты ЛС, вызванные генетически обусловленными дефектами ферментных систем у новорожденных;

токсические эффекты ЛС, вызванные извращенной реакцией организма новорожденного на препарат. Частота извращенных реакций на ЛС у новорожденных достигает 24,5 %, тогда как у взрослых колеблется в пределах 6—17 %.

Ввиду наличия достаточно существенных различий в фармакодинамике и фармакокинетике ЛС у детей, особенно первого года жизни, и взрослых простое пропорциональное возрасту уменьшение дозы взрослых при расчете безопасной и эффективной дозы ЛС для ребенка недопустимо, так как может привести к непредсказуемым последствиям.

Расчет дозы ЛС на килограмм массы тела ребенка, предложенный рядом зарубежных авторов (например, правило Кларка —

Масса ребенка, кг .

Доза ребенка = Взрослая доза $\times \frac{\text{Масса ребенка, кг}}{\text{Масса взрослого, кг}}$), также вызывает

определенные возражения, так как у многих детей, особенно младшей возрастной группы, объем жидкости в организме нестабильный, что может или уменьшить, или увеличить их массу. Вследствие этого и доза ЛС, рассчитанная только на основании массы тела ребенка, может оказаться как неэффективной, так и токсической.

Отечественными учеными разработано несколько схем расчета доз ЛС для ребенка с учетом массы его тела, возраста, функционального состояния и т.д.

Для детей с нормальной массой тела дозу ЛС можно рассчитать по формуле:

$$[K] = 2 \times \text{Возраст (годы)} + \text{Масса тела},$$

где К — процент от дозы взрослого.

Например, доза ЛС для ребенка 4-х лет массой 14 кг будет $K = 2 \times 4 + 14 = 22\%$, т. е. доза ЛС для этого ребенка составляет 22 % от дозы взрослых.

Для ЛС, к которым дети, как правило, менее чувствительны (ферментные препараты, витамины и т.д.), дозу препарата рассчитывают по формуле $[K+]$:

$$[K+] = 2 \times \text{Возраст (годы)} + (\text{Масса тела} + 12),$$

а для ЛС, к которым дети более чувствительны (средства для наркоза, наркотические анальгетики, снотворные, транквилизаторы), дозу ЛС рассчитывают по формуле $[K-]$:

$$[K-] = 2 \times \text{Возраст (годы)} + (\text{Масса тела} - 12).$$

Например, если по этой формуле рассчитать дозу наркотических анальгетиков для ребенка до года, то получится отрицательная величина, т.е. в соответствии с этой формулой (что согласуемся с действующими нормами) наркотические анальгетики детям до 1 года не назначаются.

Детям с избыточной массой тела или недостаточным питанием дозу ЛС целесообразно рассчитывать строго индивидуально, пользуясь для расчета так называемым *дозис-фактором*. Для того, чтобы рассчитать дозу лекарственного средства с учетом дозис-фактора, необходимо дозу ЛС для взрослых пересчитать на 1 кг массы тела взрослого, т.е. среднетерапевтическую дозу взрослых разделить на 70, а затем умножить массу тела ребенка (кг) на дозис-фактор, соответствующий возрасту ребенка (табл. 4).

Например, необходимо рассчитать разовую дозу ацетилсалициловой кислоты для ребенка 8 лет массой тела 22 кг, т.е. ребенка с гипотрофией. Средняя разовая доза ацетилсалициловой кислоты 0,5 г. Рассчитаем количество препарата на 1 кг для взрослых — $0,5 : 70 = 0,0071$. Как видно из «таблицы», дозис-фактор для ребенка 8 лет равен 1,4. Умно-

Величина дозис-фактора в зависимости от возраста ребенка	
Возраст, лет	Дозис-фактор
0-1	1,8
1-6	1,6
6-10	1,4
10-12	1,2

жаем расчетную дозу препарата на дозис-фактор: $0,0071 \times 1,4 = 0,0099$ г. Таким образом, доза ацетилсалициловой кислоты для ребенка 8 лет пониженного питания равна $0,0099 \text{ г} \times 22 \text{ кг} = 0,22 \text{ г}$.

При назначении детям различного возраста сильнодействующих

работник обязан руководствоваться таблицей дозировок ЛС, помещенной в X Государственной фармакопее СССР. Для дуплированных ЛС, т.е. не относящихся к списку А и Б, дозу для детей рассчитывают следующим образом: ребенку до 1 года — $1/22 \sim 1/2$ дозы взрослых; 1 года — $1/12$; 2—3 лет — $1/8$; 4—6 лет — $1/6$; 6 лет — $1/5$; 7 лет — $1/3$; 8—14 лет — $1/2$; 15—16 лет — $3/4$ дозы взрослых.

Следует очень хорошо понимать, что подбор дозы ЛС должен осуществляться строго индивидуально для каждого ребенка. При этом необходимо учитывать как особенности функционального развития ребенка и степень тяжести патологического процесса так и особенности фармакодинамики и фармакокинетики конкретных ЛС. Также следует обязательно запомнить, что *величина дозы ЛС для ребенка, полученная при помощи любого метода расчета, никогда не должна превышать дозы взрослых*.

ЧАСТЬ II

ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ

КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ГЛАВА 7

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ

СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

7.1. Классификация лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы

Для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы применяют очень большое количество самых разнообразных по механизму и точке приложения действия лекарственных средств. Среди них выделяют большую группу ЛС, непосредственно влияющих на тонус сосудов, сократительный статус сердечной мышцы, проводящую систему сердца и т.д. Не менее важную роль в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы играют и ЛС, оптимизирующие реологические свойства крови (антикоагулянты прямого и непрямого действия, антиагреганты и т.д.), нормализующие липидный спектр крови (анти- или гиполипидемические ЛС), корректирующие уровень солей и воды в организме (мочегонные ЛС). Помимо этого, для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы в клинике широко используют обезболивающие и психотропные ЛС (ненаркотические и наркотические анальгетики, транквилизаторы, антидепрессанты, седативные ЛС).

Спектр фармакологических средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний постоянно расширяется. Так, например, в последнее время было показано, что у 85 % пациентов, страдающих атеросклерозом, в атеросклеротических бляшках обнаружены патогенные микроорганизмы — хламидии, что делает актуальным вопрос о целесообразности использования антибиотиков группы макролидов для лечения ишемической болезни сердца и других клинических форм атеросклероза.

К сожалению, единой общепринятой классификации ЛС для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы не существует. Одна из возможных классификаций приведена ниже.

I ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТОНУС СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

1. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПОВЫШАЮЩИЕ ТОНУС СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

Лекарственные средства центрального действия:

психостимуляторы — кофеин, кофеин-бензоат натрия и др.;

аналептики — кордиамин, цитатой и др.

Лекарственные средства, стимулирующие периферическую адренергическую систему:

стимуляторы (агонисты) (X-адренорецепторов — норадреналин, мезатон и др.;

стимуляторы (агонисты) (X- и β -адренорецепторов — адреналин и др.;

стимуляторы (агонисты) (X- и β -адренорецепторов + допаминовых рецепторов — допамин и др.;

симпатомиметики (непрямые стимуляторы (X- и β -адренорецепторов) — эфедрин и др.

2. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПОНИЖАЮЩИЕ ТОНУС СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

Лекарственные средства, преимущественно действующие на ЦНС:

стимуляторы (агонисты) центральных (X-адренорецепторов — гуанфацин, клофелин, метилдофа и др.;

стимуляторы (агонисты) центральных имидазолиновых рецепторов — моксонидин;

блокаторы (антагонисты) центральных D_2 -допаминергических рецепторов — нейролептик дроперидол.

Лекарственные средства, преимущественно влияющие на периферическую нервную систему:

преимущественно блокирующие CX-адренорецепторы:

блокаторы (антагонисты) (X-адренорецепторов — празозин и др.; *блокаторы*

(антагонисты) (X- и (X₂-адренорецепторов — фентоламин и др.;

ганглиоблокаторы (антагонисты Н-холинорецепторов) — арфонад, бензогексоний, пентамин и др.;
симпатолитики (непрямые блокаторы ОС-адренергических рецепторов) — резерпин, октадин и др.

Лекарственные средства, снижающие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы:

ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) первого поколения — каптоприл; *ингибиторы АПФ второго поколения* — эналаприл, рамиприл, периндоприл и др.; *блокаторы (антагонисты) ангиотензин II рецепторов* — лозартан и др.

Лекарственные средства преимущественно прямого миотропного действия:

Лекарственные средства, действующие преимущественно на гладкую мускулатуру артериол (артериальные вазодилататоры): **антагонисты ионов кальция** (блокаторы кальциевых каналов):

селективные блокаторы кальциевых каналов I класса: фенилалкиламины — верапамил и др.; *селективные блокаторы кальциевых каналов II класса: дишдропиридины* — нифедипин и др.; *селективные блокаторы кальциевых каналов III класса: бензодиазепины* — дилтиазем и др.; *блокаторы кальциевых каналов IV класса: преимущественно влияющие на сосуды артериального русла головного мозга* — циннаризин, флунаризин и др.;

артериодилататоры прямого миолитического действия — апрессин, миноксидил и др.

Лекарственные средства, преимущественно влияющие на гладкую мускулатуру вен (венозные вазодилататоры) — органические нитраты: **лекарственные средства группы нитроглицерина:**

короткого действия — нитроглицерин, нитролингвал спрей и др.; С" *продолжительного действия* — нитронг, сустав, нитродерм, ТТС, тринитролонг, мазь нитро 2 /о-я, нитрогра-нулонг и др.;

препараты нитроглицерина для в/в введения — нитрогат в/в, нитро-пол, перлинганит и др.;

лекарственные средства группы изосорбида моонитрата:

короткого действия — моно мак, эфокс, оликард и др.;

продолжительного действия — моно мак депо, эфокс лонг, оликард ретард и др.;

лекарственные средства группы изосорбида динитрата:

короткого действия — изодинит, изо мак спрей, нитросорбид и др.;

продолжительного действия — динитросорбилонг, изокет ретард, кардикет, изо мак ретард и др.;

препараты изосорбида динитрата для в/в введения — изосорбид динитрат для инфузии и др.;

вазодилаторы нитроподобного действия — молсидомин и др.

Периферические вазодилаторы смешанного типа действия —
нитропруссид натрия.

Лекарственные средства разных химических групп и механизмов действия — дибазол,
магния сульфат, галидор, апростадил, кетансерин и др.

II. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗЛИЧНЫЕ ФУНКЦИИ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ

1. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, УВЕЛИЧИВАЮЩИЕ СОКРАТИТЕЛЬНЫЙ СТАТУС СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ (КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ АС, АС С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ИНОТРОПНЫМ ДЕЙСТВИЕМ)

Кардиотонические ЛС гликозидной структуры (сердечные гликозиды):

препараты наперстянки пурпуровой — дигитоксин и др.;

препараты наперстянки шерстистой — дигоксин, целанид и др.;

препараты наперстянки ржавой — дигален-нео и др.;

препараты строфанта — строфантин и др.;

препараты ландыша — коргликон и др.;

препараты горицвета — трава горицвета весеннего и др.;

препараты желтушников — кардиовален и др.;

препараты из морского лука — мепросцилларин и др.

Кардиотонические ЛС негликозидной структуры (*негликозидные кардиотоники*): стимуляторы (агонисты) β -адренорецепторов — добутамин и др.; стимуляторы (агонисты) допаминергических рецепторов — допамин и др.; стимуляторы (агонисты) глюкагоновых рецепторов миокарда — глюкагон; стимуляторы (активаторы) входа кальция — амринон, милринон и др.

2. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПОНИЖАЮЩИЕ СОКРАТИТЕЛЬНЫЙ СТАТУС СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ

Блокаторы (антагонисты) β_1 и β_2 -адренорецепторов (неселективные β -адреноблокаторы): *неселективные β -адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности* — пропранолол, тимолол и др.; *неселективные β -адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью* — пиндолол, окс-пронолол и др.

Блокаторы (антагонисты) β_1 -адреноблокаторов (селективные β_1 -адреноблокаторы):

селективные β_1 -адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности — атенолол, метопролол и др.; *селективные β_2 -адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью* — ацебутолол и др.

«Гибридные» β -адреноблокаторы — блокаторы (антагонисты) α_1 и β_1 -адренорецепторов — лабеталол.

3. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА РИТМИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ

Лекарственные средства, применяемые при нарушениях возбудимости и автоматизма сердечной мышцы:

класс I — мембраностабилизаторы: IA класс — хинидин, новокаиномид и др., III — лидокаин, мексилетин и др., IC — пропафенон, этацин, аллапинин и др.;

класс II — β -адреноблокаторы — атенолол, пропранолол, пиндолол и др.;

класс III — ЛС, удлиняющие потенциал действия, — амиодарон, соталол и др.;

класс IV — антагонисты ионов кальция — верапамил, дилтиазем и др.;

класс V — антиаритмические препараты различных фармакологических групп: *сердечные гликозиды* — дигоксин, дигитоксин, строфантин и др.; *препараты калия* — калия хлорид, аспаркам, панангин, поляризующая смесь и др.; *препараты магния* — кормагнесин и др.; *препараты, влияющие на метаболические процессы в миокарде* — АТФ, неон и др.

Лекарственные средства, применяемые при брадикардии и блокадах сердца — атропин, изадрин, эфедрин и др.

III. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ВЛИЯЮЩИЕ НА КОРОНАРНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ —дипиридамо́л, лидофлазин и др.

IV. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В КАЧЕСТВЕ КОРРЕКТОРОВ МЕТАБОЛИЗМА - АТФ , инозие Ф, милдронат, неотон, триметазидин и др.

V. АНТИСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ (АНТИГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИЧЕСКИЕ)

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА — клофибрат, липостабил, ловастатин, никотиновая кислота, холестирамин и др.:

анионообменные смолы (секвистраты желчных кислот) — холестирамин, холестипол и др.;

статины — левостатин, правастатин и др.;

фибраты — клофибрат, фенофибрат и др.;

никотиновая кислота и ее производные — витамин РР, аципимокс и др.;

препараты различных групп — пробукол, алисат, липостабил и др.

VI. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, УЛУЧШАЮЩИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ:

антикоагулянты прямого действия — гепарин, кальцепарин и др.;

антикоагулянты непрямого действия — кумарин, неодикумарин, фенилин и др.;

антиагреганты — ацетилсалициловая кислота, дипиридамо́л и др.;

фибринолитические лекарственные средства — стрептокиназа, урокиназа, альтеплаза и др.

VII. МОЧЕГОННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

ингибиторы карбоангидразы — диакарб;

осмотические диуретики — манитол и др.;

тиазидные и тиазидоподобные диуретики — гипотиазид, оксодолин и др.;

«петлевые» диуретики — фуросемид, этакриновая кислота и др.;

калийсберегающие мочегонные лекарственные средства — спиронолактон, триамтерен и др.

VIII. ОБЕЗБОЛИВАЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

1. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

Опиоидные (наркотические) анальгетики:

стимуляторы (агонисты) преимущественно [X-рецепторов — морфин, фентанил и др.;

частичные агонисты и агонист/антагонисты опиоидных рецепторов — бупренорфин, пентазоцин и др.;

блокаторы (антагонисты) опиоидных рецепторов — налоксон и др.

Неопиоидные лекарственные средства центрального действия:

блокаторы (антагонисты) возбуждающих аминокислот (глутаминовой, аспарагиновой, глицина) — кетамин;

стимуляторы (агонисты) центральных (X₂-адренорецепторов — клофелин, гуанфацин; *лекарственные средства,*

активирующие тормозные процессы в ЦНС — натрия оксибутират;

Лекарственные средства смешанного механизма действия — трамадол.

2. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ — анальгин, ацетилсалициловая кислота и др.

7.2. Клиническая фармакология периферических вазодилататоров

7.2.1. Клиническая фармакология органических нитратов и нитритов

Эти лекарственные средства иногда также называют нитросодержащие соединения и к ним относят следующие ЛС:

Лекарственные средства группы нитроглицерина:

короткого действия {нитроглицерин, нитролингвал **спрей** и др.);

продолжительного действия (**нитронг, сустак, нитродерм, ТТС, тринитролонг, мазь нитро 2%-я, нитрогранулонг** и др.);

препараты нитроглицерина для в/в введения (**нитростат, нитропол, перлинганил** и др.).

Лекарственные средства группы изосорбида мононитрата:

короткого действия (**моно мак, эфокс, оликард** и др.);

продолжительного действия {**моно мак депо, эфокс лонг, оликард ретард** и др.).

Лекарственные средства группы изосорбида динитрата:

короткого действия {**изодинит, изо мак спрей, нитросорбид** и др.);

продолжительного действия {**динитросорбилонг, изокет ретард, кардикет, изо мак ретард** и др.);

препараты изосорбида динитрата для в/в введения {**изосорбид динитрат** для инфузии и др.);

вазодилаторы нитроподобного действия {**молсидомин** и др.);

периферические вазодилаторы смешанного типа действия {**нитропруссид натрия**).

Нитроглицерин является едва ли не самым старым ЛС, используемым в кардиологии. Впервые для лечения стенокардии его начали применять еще в конце XIX в. Однако и в настоящее время нитроглицерин и ЛС этой группы остаются основными средствами для лечения **ИБС**.

Гемодинамические эффекты органических нитратов. Под воздействием органических нитратов происходит расслабление практически всех сосудов. Однако для расширения артерий требуются достаточно высокие дозы препаратов, при использовании которых велик риск развития тяжелой гипотензии. В среднетерапевтических дозах органические нитраты преимущественно расслабляют гладкую мускулатуру вен. Отсюда и еще одно название органических нитратов — периферические венозные вазодилаторы. В результате расслабления вен кровь перемещается в емкостные сосуды и, следовательно, с одной стороны, уменьшается АД, а с другой стороны, уменьшается приток крови к сердцу, т.е. уменьшается его наполнение кровью и снижается *преднагрузка* на миокард (преднагрузка на миокард — сила, растягивающая сердеч-

ную мышцу — объем венозного возврата — перед ее сокращением, т.е. конечно-диастолическое давление).

В конечном итоге уменьшение преднагрузки способствует уменьшению наполнения левого желудочка сердца в диастолу, снижению его объема и, как следствие, уменьшению работы сердца, затрачиваемой им при выбросе крови из левого желудочка в аорту, результатом чего является снижение потребности миокарда в кислороде. Так как под влиянием органических нитратов происходит понижение системного артериального давления и определенное расслабление крупных артериальных сосудов, то уменьшается не только пред-, но и *постнагрузка* на миокард (постнагрузка на миокард — давление в магистральных сосудах, против которого происходит изгнание крови из желудочков сердца в систолу).

Уменьшение преднагрузки на сердечную мышцу, т.е. уменьшение конечно-диастолического давления в полости желудочков, способствует меньшей компрессии (сдавлению) интрамуральных (расположенных в толще сердечной мышцы) сосудов, следствием чего является улучшение кровоснабжения субэндокардиальных (внутренних) слоев сердечной мышцы, которые, как известно, наиболее чувствительны к ишемии и в силу этого именно в субэндокардиальных отделах чаще всего возникает нарушение кровообращения. Следствием увеличения кровоснабжения сердца является улучшение его метаболизма.

Какие же механизмы обуславливают способность органических нитратов расслаблять гладкую мускулатуру сосудов? В настоящее время известно, что молекулы нитратов, попавшие в циркуляторное русло, взаимодействуют с сульфгидрильными группами (SH-группами) «нитратных» рецепторов, расположенных в эндотелии сосудов. В присутствии аминокислоты цистеина из молекул нитритов или нитратов высвобождается группа NO_2 , которая затем превращается в оксид азота NO . Оксид азота называется еще фактором расслабления эндотелия (EDRF), проникает внутрь гладкомышечных клеток, где активирует фермент гуанилатциклазу, усиливающий синтез циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что влечет за собой уменьшение внутриклеточного содержания ионов Ca^{++} и, как следствие этого, расслабление клеток.

В настоящее время также имеются данные о том, что органические нитраты способны стимулировать синтез в стенках сосудов простаглицлина (короткодействующий, высокоактивный эндогенный медиатор местного действия, участвующий в ауторегуляции тонуса гладкой мускулатуры), и тем самым улучшает процессы микроциркуляции.

Влияние органических нитратов на коронарное кровообращение. Органические нитраты в определенной мере способствуют расширению коронарных сосудов эпикардиального (наружного) слоя миокарда. Однако нитраты, как правило, синдром «обкрадывания» не

вызывают, так как под влиянием этих препаратов в большей мере расширяются мелкие, чем крупные эпикардальные артерии. Помимо расширения эпикардиальных коронарных артерий органические нитраты способствуют в определенной мере расширению стенозированных (суженных) участков коронарной артерии; устраняют и/или препятствуют развитию коронароспазма. Препараты этой группы также увеличивают коллатеральный кровоток. Увеличение объемной скорости коронарного кровотока во многом обусловлено их способностью снижать давление в системе коронарных вен.

Влияние органических нитратов на центральные механизмы регуляции кровообращения. Немаловажный вклад в антиангинальный эффект органических нитратов вносит их способность увеличивать функциональную активность специальных нейронов мозга, тормозящих активность симпатической нервной системы и, тем самым, препятствовать развитию гиперсимпатемии (повышению тонуса симпатической нервной системы), сопутствующей обычно приступу стенокардии.

Влияние органических нитратов на реологию крови. Органические нитраты улучшают реологические свойства крови («текучесть») за счет уменьшения агрегации (склеивания, слияния) тромбоцитов. В основе этого эффекта нитратов лежит способность понижать синтез тромбоксана A_2 (короткодействующий, высокоактивный эндогенный медиатор местного действия, стимулирующий процессы агрегации тромбоцитов) в тромбоцитах. Не исключено, что именно этими свойствами обусловлена способность в/в введенных нитратов уменьшать площадь ишемического повреждения миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда.

Влияние органических нитратов на другие органы и ткани организма. Органические нитраты расслабляют не только гладкую мускулатуру сосудов, но и уменьшают тонус гладкомышечных клеток бронхов, ЖКТ, мочеточников, матки.

Фармакокинетика

Фармакокинетика органических нитратов зависит от их лекарственной формы.

Сублингвальные и аэрозольные формы:

нитроглицерина — биодоступность — 100 %; начало действия после сублингвального приема — через 1—3 мин, максимальный эффект — через 5 мин, продолжительность действия — 10—30 мин; период полувыведения — до 5 мин. Выводится с мочой;

изосорбида динитрата (аэросонит) — биодоступность — 80—100 %; начало действия после ингаляции — через 45—90 с, максимальный эффект — через 2 мин, продолжительность действия — 1—2 ч. Выводится с мочой.

Лекарственные формы для приема per os:

нитроглицерина пролонгированного — биодоступность — 10 %; начало действия — через 30—40 мин, максимальный эффект —

через 1—1,5 ч, продолжительность действия — 5—6 ч. Выводится с мочой;

изосорбида мононитрата — биодоступность — 50—60 %; начало действия — через 30—60 мин, максимальный эффект — через 1—3 ч, продолжительность действия — 6—12 ч. Выводится с мочой;

изосорбида динитрата — биодоступность — 22 %; начало действия — через 15—40 мин, максимальный эффект — через 1,5—3 ч, продолжительность действия — 4—12 ч. Выводится с мочой.

Растворы нитроглицерина и изосорбида динитрата для в/в введения:

биодоступность — 100 %; начало действия — через 10—30 с, максимальный эффект — через 1—2 мин, период полувыведения — 1—3 мин, у пациентов с сердечной недостаточностью — до 12—19. Выводится с мочой.

Трансдермальные системы:

мазь 2%-я с нитроглицерином — биодоступность — 20 %; начало действия — через 15—60 мин, максимальный эффект — через 1—2 ч, продолжительность действия — 3—4 ч, реже до 8 ч. Выводится с мочой;

пластыри с нитроглицерином — биодоступность — 30 %; начало действия — через 30 мин — 2 ч, максимальный эффект — 2—4 ч, продолжительность действия — до 24 ч.

Показания к применению

- Профилактика и купирование болевого синдрома у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС).

- Лечение нестабильной стенокардии и острого инфаркта миокарда.

- Купирование острой левожелудочковой недостаточности (например, на фоне гипертонического криза).

- Разгрузка сердца при недостаточности кровообращения.

- Управляемая гипотония, например, при проведении хирургической операции.

- Купирование гипертензии малого круга кровообращения.

Также препараты этой группы могут быть использованы в качестве спазмолитика для лечения почечной или печеночной колики и оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы (проба с нитроглицерином).

Для купирования болевого синдрома при ХИБС назначают нитросодержащие препараты короткого действия (капли, сублингвальные таблетки, буккальные пленки, аэрозоли).

Так как препараты этой группы могут вызвать резкое падение АД вплоть до развития «нитратного» коллапса, то пациентов, которым впервые назначен нитроглицерин, необходимо предупредить, чтобы они принимали препарат лежа или полусидя. В дальнейшем при отсутствии коллаптоидной реакции на нитроглицерин поза пациента во время приема не имеет существенного значения. Если через

5 мин после приема первой дозы препарата не наступает облегчение, то следует принять еще одну дозу. При отсутствии эффекта в течение 30 мин следует или перейти к более интенсивным способам лечения, или убедиться в правильности поставленного диагноза. Следует также помнить, что таблетки нитроглицерина очень нестойки на свету и легко окисляются. При неправильном хранении в упаковке, не закрытой герметичной крышкой, они теряют свою активность за 3—5 дней. Спиртовой раствор нитроглицерина (3 капли = 1 таблетке) следует капать только на сахар (при попадании, например, на хлеб, нитроглицерин инактивируется).

Лечение пролонгированными формами органических нитратов следует начинать с малых доз препарата, постепенно подбирая оптимальную дозу для каждого конкретного пациента. Начинать с назначения больших доз нецелесообразно, так как ввиду возможности появления резких головных болей, сопутствующих приему препарата, больной может отказаться от лечения нитратами. Схему приема (дозы, время, связь с физической и психической нагрузками) подбирают индивидуально. При необходимости прекращения курсового приема органических нитратов дозу следует понижать медленно (обычно на $\frac{1}{4}$ дозы каждые 7 дней), так как возможно развитие синдрома отмены.

Побочные эффекты

- Артериальная гипотония, особенно при приеме больших доз, у лиц пожилого возраста и больных с гиповолемией возможно развитие ортостатического коллапса.

- Рефлекторная тахикардия развивается в ответ на гипотензию и усиление работы сердца, что влечет за собой повышение потребления миокардом кислорода, укорочение диастолы и, как следствие этого, уменьшение времени кровоснабжения сердца (в силу функциональных особенностей сердца миокард кровоснабжается только во время диастолы), в этом случае для профилактики и лечения назначают (3-адреноблокаторы).

- Парадоксальная брадикардия (довольно редко), для лечения назначают малые дозы атропина или атропинсодержащие препараты.

- Головная боль, особенно при назначении больших доз органических нитратов (считают, что препараты этой группы в большей мере расширяют поверхностные, нежели глубокие сосуды мозга, что приводит к развитию синдрома «обкрадывания» и, как следствие этого, функциональной гипоксии ткани мозга), в целях профилактики головных болей возможно совместное назначение нитросодержащих ЛС и препаратов с ментолом.

- Развитие синдрома коронарного «обкрадывания» возможно у пациентов с выраженным стенозом коронарных артерий (подробно см. стр. 55, 56).

- Повышение внутричерепного и внутриглазного давления.

- Тошнота, изжога вследствие расслабления кардиального сфинктера пищевода и попадания в него кислого содержимого желудка.

- Местнораздражающее действие при применении трансдермальных лекарственных форм.

- Толерантность (т.е. устойчивость, уменьшение продолжительности действия и интенсивности эффекта органических нитратов) практически ко всем лекарственным формам нитроглицерина и изосорбида динитрата, особенно к трансдермальным формам; возможно развитие перекрестной толерантности (например, при развитии толерантности к сустаку, столь же неэффективно будет и лечение нитросорбитом).

Толерантность к нитросодержащим препаратам развивается у 50—60 % пациентов и прямо пропорциональна дозе (чем больше доза, тем быстрее развивается толерантность к нитратам). В основе этого феномена лежит снижение запаса сульфгидрильных групп (SH групп) в эндотелии сосудов, необходимых для взаимодействия с молекулами органических нитратов и образования оксида азота (NO). Для профилактики и устранения толерантности к нитросодержащим ЛС рекомендуется: 1) комбинировать прием органических нитратов с донаторами сульфгидрильных групп (метионином, ацетилсалициловой кислотой, антагонистами Ca^{++} , ингибиторами АПФ, мочегонными средствами) или использовать прерывистую схему приема препаратов, т.е. делать 1—2-дневные перерывы в их приеме каждые 7 дней; 2) отменить органические нитраты на 2—4 недели, заменив их другими ЛС — (3-адреноблокаторами, антагонистами ионов Ca^{++} (верапамил, дилтиазем), периферические вазодилататоры (мол-сидомин) и др.

Противопоказания

Кровоизлияние в мозг; резкая гипотензия; повышенное внутричерепное давление; закрытоугольная форма глаукомы; выраженный стеноз аортального клапана; тампонада сердца; констриктивный перикардит.

Взаимодействие с ЛС других групп

- Препараты органических нитратов, применяемые сублингвально и буккально, нельзя назначать совместно с М-холинолитиками (атропин, атропиноподобные препараты, этмозин), так как последние резко снижают выделение слюны и тем самым препятствуют всасыванию нитросодержащих препаратов.

- Фенобарбитал, являясь индуктором ферментов печени, ускоряет метаболизм нитроглицерина и снижает его эффективность. Требуется коррекция дозы нитроглицерина.

- Вазопрессин, α_1 - и α_2 -адреностимуляторы (адреналин, нор-адреналин, мезатон и др.) являются антагонистами нитратов в отношении их влияния на тонус сосудов.

- Сосудорасширяющие средства и этанол при совместном назначении с нитросодержащими соединениями усиливает опасность развития гипотензии и ортостатического коллапса.

- Ацетилсалициловая кислота приводит к повышению концентрации нитроглицерина в плазме крови и усилению его эффектов.

7.2.2. Клиническая фармакология антагонистов ионов кальция

Антагонисты ионов кальция представляют собой разнообразные по своему химическому строению ЛС, имеющие общий механизм действия — избирательное блокирование трансмембранных каналов, через которые происходит поступление ионов Ca^{++} внутрь клетки. Исходя из этого, эту группу ЛС называют также блокаторами медленных кальциевых каналов — БМК или БКК (блокаторы кальциевых каналов).

По особенностям химического строения их можно разделить на препараты группы *верапамила* (собственно верапамил, галлопамил, фалипамил и др.); *дилтиазема* (собственно дилтиазем, клентиазем); *нифедипина* (собственно нифедипин, амлодипин, нитрендипин, риодипин и др.).

Влияние блокаторов кальциевых каналов на гемодинамику. Блокаторы кальциевых каналов, тормозя трансмембранный вход ионов Ca^{++} в гладкомышечные клетки сосудов, способствуют их расслаблению, т.е. снижают их тонус. Отличительной особенностью этой группы препаратов является то, что они действуют преимущественно на гладкие мышцы артериальных сосудов, практически не влияя на тонус вен. Это различие в эффектах блокаторов кальциевых каналов, по всей видимости, обусловлено особенностями строения «медленных» кальциевых каналов, расположенных на мембранах гладкомышечных клеток артерий и вен. Помимо способности блокировать ток ионов Ca^{++} , блокаторы кальциевых каналов обладают определенной антагонистической активностью в отношении α -адренореактивных рецепторов сосудов, что реализуется в снижении чувствительности артерий к прессорному действию катехоламинов (адреналин, норадреналин). Также в спектре фармакологической активности блокаторов кальциевых каналов выделяют их способность уменьшать секрецию альдостерона вследствие уменьшения стимулирующего действия ангиотензина II (см. стр. 217—219). В результате этого, с одной стороны, понижается постнагрузка на сердце и, как следствие этого, понижается потребность миокарда в кислороде, а с другой стороны, системная артериодилатация приводит к улучшению микроциркуляции, что реализуется в улучшении оксигенации и трофики различных органов и тканей организма.

Блокируя трансмембранный вход ионов Ca^{++} в сократительные кардиомиоциты (сердечные клетки), антагонисты Ca^{++} уменьша-

ют силу и, в определенной мере, частоту сердечных сокращений, т.е. оказывают на сердце отрицательное ино- и хронотропное действие. Этот эффект препаратов прямо пропорционален дозе блокаторов кальциевых каналов и сопровождается понижением потребности сердечной мышцы в кислороде.

Влияние блокаторов кальциевых каналов на коронарное кровообращение. Влияние блокаторов кальциевых каналов на коронарное кровообращение неоднозначно. Однако большинство исследователей сходятся во мнении, что препараты группы нифедипина, способные расширять коронарные артерии, увеличивают объемную скорость коронарного кровотока. Блокаторы кальциевых каналов в определенной степени могут улучшать кровоснабжение миокарда путем стимуляции коллатерального кровотока.

Влияние блокаторов кальциевых каналов на проводящую систему сердца. Блокаторы кальциевых каналов удлиняют рефрактерный период, а также время проведения стимула по синоатриальному и атриовентрикулярному узлу, но не влияют на скорость прохождения возбуждения по проводящей системе желудочков сердца. Кроме того, препараты этой группы понижают автоматизм синусового узла — способность сердца ритмически сокращаться под влиянием импульсов, возникающих в синусовом узле.

Однако следует помнить, что антагонисты ионов кальция, в частности, верапамил, вызывают укорочение эффективного рефрактерного периода (период, когда клетки миокарда не в состоянии отвечать сокращением на стимуляцию) в системе дополнительных проводящих путей у пациентов, страдающих синдромом Вольфа—Паркинсона—Уайта (синдром WPW), что может приводить к учащению ритма сокращений желудочков и даже провоцировать развитие фибрилляции. Следовательно, при мерцании и трепетании предсердий у пациентов с синдромом WPW антагонисты ионов Ca^{++} группы верапамила противопоказаны.

Влияние блокаторов кальциевых каналов на реологические свойства крови. Блокаторы кальциевых каналов улучшают реологические свойства крови (текучесть) двумя путями. С одной стороны, препараты этой группы повышают эластичность эритроцитов, вследствие чего они более легко проходят через стенозированные (суженные) участки артерий, а с другой стороны, уменьшение содержания ионов Ca^{++} в тромбоцитах снижает их агрегационную способность (способность склеиваться между собой) и, тем самым, понижает риск развития тромбозов.

Так как блокаторы кальциевых каналов представляют собой неоднородную химическую группу, то их фармакологические эффекты в определенной мере различны. Препараты группы верапамила в большей мере влияют на атриовентрикулярную проводимость и менее активны в отношении гладких мышц сосудов. Напротив, препараты группы нифедипина в большей мере понижают тонус гладкомышечных клеток артерий и практически не влияют на ат-

риовентрикулярную проводимость. Блокаторы кальциевых каналов, относящиеся к группе дилтиазема, занимают промежуточное положение, практически в одинаковой мере влияя и на тонус гладкой мускулатуры сосудов и на проводящую систему сердца.

Что же лежит в основе механизма действия блокаторов кальциевых каналов?

Известно, что потенциалзависимые трансмембранные кальциевые каналы подразделяются, как минимум, на 3 типа: L, T и N. Кальциевые каналы L-типа преимущественно расположены в мембранах гладких мышц сосудов и клеток сердца и содержат в своей структуре несколько лекарственных рецепторов. Показано, что препараты группы нифедипина связываются в канале с одними рецепторами, а препараты группы верапамила и дилтиазема — с другими, чем и обусловлена разница в их фармакологическом эффекте. Связываясь с тем или иным рецептором канала, блокаторы кальциевых каналов изменяют его функцию, нарушая регуляцию его перехода в открытое состояние, т.е. как бы «закрывают» канал. В результате этого взаимодействия блокаторов кальциевых каналов с рецепторами укорачивается время, в течение которого канал находится в открытом для ионов Ca^{++} состоянии и, как следствие этого, значительно уменьшается трансмембранный входящий кальциевый ток. Физиологическим проявлением этого действия блокаторов кальциевых каналов является продолжительное расслабление гладкомышечных клеток артерий, уменьшение силы сердечных сокращений и понижение автоматизма синусового узла и замедление скорости атриовентрикулярной проводимости.

Фармакокинетика

Верапамил. При приеме per os: биодоступность — 20—35 %; начало действия — через 45—60 мин; продолжительность действия — до 6 ч. Связывается с белками плазмы до 90 %. Метаболизируется в печени, выводится с мочой. При сублингвальном приеме: начало действия — через 5—10 мин, максимальный эффект — через 15—30 мин.

Дилтиазем. При приеме per os: биодоступность — 40 %; начало действия — через 45—60 мин, максимальный эффект — 1,5—2 ч, продолжительность действия — до 5 ч. Связывается с белками плазмы до 80 %. Метаболизируется в печени, выводится с мочой.

Нифедипин. При приеме per os: биодоступность — 40—60 %; начало действия — через 30—60 мин, максимальный эффект — через 1,5—2 ч, продолжительность действия — до 6 ч. Связывается с белками плазмы до 90 %. Метаболизируется в печени, выводится с мочой.

При сублингвальном приеме: начало действия — через 5—10 мин, максимальный эффект — через 15—45 мин.

Следует обязательно помнить, что препараты группы верапамила и нифедипина в плазме крови в значительной степени (90 %

и более) связываются с белками плазмы. Этот факт необходимо учитывать при назначении этих препаратов пациентам старшей возрастной группы и больным с гипопроотеинемией (снижением содержания белка в плазме крови). Кроме того, совместное назначение блокаторов кальциевых каналов с другими ЛС, также имеющими высокое сродство к белкам плазмы (непрямые антикоагулянты — неодикумарин, фенилин и др.; транквилизатор седуксен; антиаритмические препараты дизопирамид и лидокаин, сердечный гликозид дигитоксин и др.), может повлечь за собой конкуренцию за места связывания с белками и, как следствие этого, вытеснение того или другого ЛС из мест связывания. В результате этого происходит резкое увеличение концентрации активного препарата в плазме крови и реализуются его токсические эффекты.

Показания к применению

• **Артериальная гипертензия.** Антигипертензивное действие блокаторов кальциевых каналов в основном связано с дилатацией (расширением) артериального сосудистого русла, хотя определенное влияние на снижение АД оказывает и уменьшение минутного объема сердца. В отличие от других гипотензивных ЛС, снижение АД, вызванное блокаторами кальциевых каналов, не сопровождается уменьшением объемной скорости мозгового и почечного кровотока, а также задержкой в организме ионов Na^+ и воды.

• **Ишемическая болезнь сердца.** Эффект блокаторов кальциевых каналов при ишемической болезни сердца складывается из следующих компонентов:

1. Снижение работы сердца и, как следствие этого, потребности сердца в кислороде, что обусловлено уменьшением сократимости миокарда и снижением, частоты сердечных сокращений. Снижение потребности сердца в кислороде связано с уменьшением постнагрузки на миокард и вызываемым блокаторами кальциевых каналов.

2. Снижение тонуса и расширение в результате этого коронарных артерий и коллатералей.

3. Повышение толерантности (устойчивости) миокарда к гипоксии (нехватке кислорода).

4. Торможение процессов атерогенеза (образования атеросклеротических бляшек) и кальцификации (отложения солей кальция) артерий, в том числе и коронарных.

5. Уменьшение гипертрофии миокарда и стенок артериальных сосудов.

6. Понижение способности тромбоцитов к агрегации.

• **Нарушения ритма сердца.** Антиаритмическим эффектом обладают блокаторы кальциевых каналов, относящиеся к группе верапамила и дилтиазема. Эти препараты применяют для лечения предсердной экстрасистолы, профилактики пароксизмов наджелудоч-

ковой тахикардии, купирования суправентрикулярных тахикардии различного генеза и урежения частоты сокращений желудочков при мерцании и трепетании предсердий. При желудочковых нарушениях ритма блокаторы кальциевых каналов малоэффективны.

- *Недостаточность кровообращения.* Блокаторы кальциевых каналов из группы нифедипина применяют в комплексной терапии, направленной на снижение постнагрузки на сердце. Самостоятельно при этой патологии, как правило, не применяются.

- *Спастические и органические (атеросклероз) поражения периферических артерий (облитерирующий эндартериит, болезнь Рейно и др.).*

- *Гипертрофические кардиомиопатии.* Применение блокаторов кальциевых каналов при гипертрофии кардиомиоцитов обусловлено тем, что кальций в клетках выполняет роль одного из факторов их роста.

- *Острая почечная недостаточность или угроза ее развития вследствие ишемии или токсического повреждения ткани почек.* В основе ренопротективного (защитающего ткани почки) действия блокаторов кальциевых каналов лежит их способность препятствовать накоплению в клетках почек ионов Ca^{++} , увеличение концентрации которых при острой почечной недостаточности ведет к их гибели.

- *Заикание.* Лечение заикания происходит за счет устранения блокаторами кальциевых каналов спастического сокращения гладких мышц диафрагмы.

Кроме вышеперечисленных случаев, блокаторы кальциевых каналов применяют в комплексной терапии различных заболеваний ЦНС (сенильная деменция — старческое слабоумие, вестибулярные расстройства, болезнь Альцгеймера и др.).

Побочное действие

Артериальная гипотония; брадикардия (наблюдается в основном при приеме препаратов группы верапамила); реже — рефлекторная тахикардия (наблюдается при приеме препаратов группы нифедипина); отек нижних конечностей; запоры (чаще при использовании препаратов группы верапамила); покраснение кожи лица, чувство жара, т.е. приливы (отмечаются чаще при приеме препаратов группы нифедипина); сердечная недостаточность — редко (как правило, при назначении высоких доз препаратов); лекарственный паркинсонизм (редко).

Противопоказания

Выраженная гипотония, выраженная брадикардия, атриовентрикулярная блокада; ОИМ; период лактации; I триместр беременности (показано, что препараты группы нифедипина могут оказывать тератогенные воздействия, проявляющиеся в нарушении развития у плода пальцев руки).

Взаимодействие с ЛС других групп

Блокаторы кальциевых каналов не следует комбинировать с антиаритмиками IA класса (новокаиномид, хинидин) и сердечными гликозидами, так как возможно развитие резкой брадикардии.

Не следует также комбинировать блокаторы кальциевых каналов с ЛС, вытесняющими их из связи с белками (см. выше, стр. 40).

Синергистами блокаторов кальциевых каналов являются большинство антигипертензивных ЛС. Однако при комбинированном назначении следует учитывать возможное развитие резкой гипотонии.

7.3. Клиническая фармакология блокаторов (3-адренореактивных структур)

(3-адреноблокаторы (БАБ) по своей химической структуре в определенной мере близки к катехоламинам {адреналин, норадреналин}, в силу чего препараты этой группы взаимодействуют с (3- и ρ_2 -адренореактивными структурами, расположенными как в сердечно-сосудистой системе, так и в других органах и тканях, и препятствуют активирующим воздействиям на них адреналина.

Особенности распределения адренореактивных структур в органах и тканях организма и физиологические эффекты их стимуляции приведены в табл. 5.

Классификация ρ -адреноблокаторов достаточно сложна и основана на особенностях взаимодействия препаратов этой группы с подтипами (3-адренорецепторов, влияния на электрофизиологические характеристики мембран кардиомиоцитов (клеток сердца), а также на их физико-химических свойствах (табл. 6).

По особенностям влияния ρ -адреноблокаторов на подтипы ρ -адренореактивных структур различают:

препараты, блокирующие ρ - и ρ_2 -адренорецепторы, т.е. неселективные или неизбирательные ρ -адреноблокаторы (*пропранолол*, *пиндолол*, *окспренолол* и др.);

препараты, блокирующие только ρ -адренореактивные структуры сердца, т.е. селективные или избирательные ρ -адреноблокаторы (*ацебуталол*, *атенолол* и др.);

препараты, блокирующие α - и ρ -адренергические структуры, так называемые «гибридные» ρ -адреноблокаторы (*лабеталол*).

По особенностям влияния ρ -адреноблокаторов на электрофизиологические свойства мембран кардиомиоцитов их разделяют на:

мембраностабилизирующие (хинидиноподобные), т.е. ρ -адреноблокаторы, обладающие антиаритмической активностью (уменьшают возбудимость, автоматизм, проводимость, а также удлиняют рефрактерный период). К этой группе относятся *ацебуталол*, *альпренолол*, *окспренолол* и др. Необходимо подчеркнуть, что не существует корреляции между интенсивностью антиаритмического и антигипертензивного эффектов ρ -адреноблокаторов;

адреноблокаторы, не обладающие антиаритмической активностью, т.е. не мембраностабилизирующие препараты (см. табл. 6).

По способности растворяться в жирах и воде (3-адреноблокаторы можно классифицировать и на основе их физико-химических свойств (естественно, что от липофильности р-адреноблокаторов во многом зависят их фармакокинетика).

Таблица 5

Локализация адренергических рецепторов и основные эффекты их стимуляции

Орган и/или ткань	Эффект	Тип адрено-рецептора
Сердце	Усиление сокращений. Учащение сокращений	K
Коронарные артерии, гладкие мышцы	Вазоконстрикция. Вазодилатация	1:
Сосуды (кожи, мезентериальные, почечные), гладкие мышцы	Вазоконстрикция. Вазодилатация	1:
Бронхи, трахея; гладкие мышцы	Расслабление	p₂
Желудок, гладкие мышцы	Расслабление	M,
Кишечник, гладкие мышцы	Расслабление	«г Pi
Матка, гладкие мышцы	Сокращение Расслабление	P₂
Скелетные мышцы	Облегчение нервно-мышечной передачи. Повышение напряжения в «быстрых» (белых) мышцах. Понижение напряжения в «медленных» (красных) мышцах	a P₂P₂
Радужка, радиальная мышца	Сокращение, расширение зрачка	^a .
Семенные пузырьки, гладкие мышцы	Сокращение	^a .
Семявыносящий проток, гладкие мышцы	Сокращение	^a .
Печень	Гликогенолиз	СЦР
Жировая ткань	Липолиз	ft

Таблица 6

Классификация β -адреноблокаторов

Препарат	Внутренняя симпатомиметическая активность	Мембрано-стабилизирующий (хинидиноподобный) эффект	Липофильность
	Класс I. Неизбирательные (некардиоселективные) β_1 - и β_2 -адреноблокаторы		
Группа 1	Окспренолол	+	+++
	Альпренолол	+	+++
Группа 2	Пропранолол	—	+++
Группа 3	Пин долол	+++	+
Группа 4	Соталол	—	+
	Тимолол	—	+
	Надолол	—	+
	Класс II. Избирательные (кардиоселективные) (β_1 -адреноблокаторы)		
Группа 1	Ацебуталол	+	+
Группа 2	Практолол	+	—
Группа 3	Атенолол	—	+++
	Метопролол	—	+
	Бисопролол	—	+
Класс III.	Гибридные (действующие на β_1 - и α_1 -рецепторы) адреноблокаторы		
Группа 1	Лабеталол	—	++

Жирорастворимые {липофильные} β -адреноблокаторы {пропранолол, альпренолол, тимолол, лабеталол и др., см. табл. 6} легко проникают через липопротеиновые мембраны и быстро распределяются по всему организму, в том числе и тканям ЦНС, благодаря чему могут оказывать седативное (успокаивающее) действие. Так как препараты этой группы биотрансформируются и выводятся преимущественно печенью, то у пациентов, страдающих заболеваниями печени, они могут накапливаться в организме.

Концентрация в плазме крови ЛС, подвергающихся биотрансформации в печени, во многом зависит от скорости печеночного кровотока. (β_1 -адреноблокаторы, метаболизирующиеся в печени, как бы сами поддерживают свою концентрацию в крови, значительно ограничивая скорость своей биотрансформации в печени, так как приблизительно на 30 % снижают скорость печеночного кровотока.

Водорастворимые (*гидрофильные*) (З-адреноблокаторы (*атенолол, надолол, соталол*)), в отличие от липофильных (З-адреноблокаторов, практически не проникают через гемато-энцефалический барьер и, следовательно, не вызывают побочных реакций со стороны ЦНС. Так как препараты этой группы выделяются в основном с мочой, то у пациентов с заболеваниями почек они могут накапливаться в организме.

Ряд (З-адреноблокаторов ввиду особенностей своей химической структуры не только блокируют Р-адренореактивные рецепторы, препятствуя реализации эффектов катехоламинов, но и таким образом взаимодействуют с активным центром р-адренореактивных структур, что поддерживает его функцию на нормальном физиологическом уровне. В результате этого у пациентов, получающих р-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью и находящихся в состоянии покоя, не происходит каких-либо существенных изменений частоты и силы сердечных сокращений, т.е. эффект препарата как бы отсутствует в силу того, что препарат поддерживает активность р-адренорецептора на функциональном, оптимальном для данного пациента уровне. В тех же случаях, когда тот же самый пациент подвергается воздействию эмоциональной и/или физической нагрузки, также не происходит существенных изменений в работе сердца, так как р-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью, блокируя Р-адренорецепторы, препятствуют реализации эффектов катехоламинов, выделяющихся при нагрузке.

"(З-адреноблокаторы (БАБ) этой группы называют р-адреноблокаторы, обладающие внутренней (ВСА), собственной (ССА) или частичной (ЧСА) симпатомиметической активностью, к ним относятся пиндолол, ацебуталол, альпренолол, окспренолол.

Влияние блокаторов /З-адренорецепторов на гемодинамику. Блокаторы Р-адренореактивных структур оказывают на миокард отрицательное ино- и хронотропное действие (уменьшают силу и частоту сердечных сокращений), существенно понижают сердечный выброс, результатом чего является понижение АД. Важно отметить, что снижение АД, вызванное р-адреноблокаторами, не сопровождается развитием рефлекторной тахикардии, так как препараты этой группы подавляют активность барорецепторного аппарата дуги аорты. Важную роль в реализации антигипертензивного эффекта Р-адреноблокаторов принадлежит их способности подавлять секрецию ренина юктагломерулярным аппаратом коркового слоя почек, что в конечном итоге приводит к снижению образования ангиотензина II и альдостерона (см. стр. 217—219). р-адреноблокаторы, особенно при их длительном применении в определенной мере понижают венозный возврат к сердцу путем дилатации (расширения) венул и капилляров, т. е. уменьшают преднагрузку на сердечную мышцу (см. стр. 119).

Понижение силы и частоты сердечных сокращений, а также уменьшение преднагрузки на миокард приводят к тому, что умень-

шается объем работы, производимой сердцем, т.е. уменьшается потребность сердца в кислороде и энергетических субстратах.

Влияние Р-адреноблокаторов на коронарный кровоток. Уменьшение частоты сердечных сокращений, вызванное (3-адреноблокаторами, сопровождается параллельным увеличением времени диастолического расслабления сердца, а так как коронарный кровоток осуществляется во время диастолы, то можно говорить, что препараты этой группы увеличивают длительность диастолической перфузии миокарда, т.е. об улучшении кровоснабжения сердечной мышцы. Кроме того, существуют данные о том, что р-адреноблокаторы вызывают перераспределение коронарного кровотока в пользу ишемизированных участков миокарда из-за неодинакового влияния на тонус коронарных сосудов, расположенных в ишемизированных и неишемизированных участках сердечной мышцы.

Влияние р-адреноблокаторов на проводящую систему сердца. С практической точки зрения, влияние р-адреноблокаторов на проводящую систему сердца реализуется только эффектами подавления действия на нее катехоламинов.

В силу того, что из всех отделов проводящей системы сердца Р-адренорецепторы наиболее полно представлены в синоатриальном и атриовентрикулярном узлах, то именно в этих структурах проводящей системы сердца максимально проявляются электрофизиологические эффекты Р-адреноблокаторов. У людей с нормальной функцией синоатриального узла р-адреноблокаторы оказывают на него относительно слабое действие, но могут существенно замедлять проведение по узлу у пациентов с его патологией, приводя к блокаде выхода возбуждения из синоатриального узла, что влечет за собой развитие резкой брадикардии. В основном, р-адреноблокаторы замедляют проведение по атриовентрикулярному узлу и удлиняют его рефрактерный период. На проведение возбуждения по проводящим клеткам предсердий, и особенно желудочков сердца, они влияют мало. Однако р-адреноблокаторы могут существенно повышать порог желудочковой фибрилляции в ишемизированном миокарде, т.е. оказывают выраженное противофибрилляторное действие.

Влияние Р-адреноблокаторов на реологию крови. Р-адреноблокаторы препятствуют развитию агрегации тромбоцитов, вызванной избыточным выбросом катехоламинов при физическом и эмоциональном стрессе.

Фармакокинетика с, рл»и

Пропранолол. При приеме per os: биодоступность 30—40 %, липофилен; начало действия — через 30—45 мин, максимальный эффект — через 1—2 ч, продолжительность действия — до 6 ч. При в/в введении: начало действия — через 2—5 мин, максимальный эффект — через 15—45 мин, продолжительность действия — 3—6 ч. Метаболизируется в печени, выводится с мочой. Связь с белками плазмы — 90—96 %.

Оксспренолол. При приеме per os: биодоступность — 24—60 %; липофилен; начало действия — через 45—60 мин, максимальный эффект — через 2—4 ч, продолжительность действия — до 12 ч. Метаболизируется в печени, выводится с мочой. Связь с белками плазмы — 80 %. 1«*Надолол.* При приеме per os: биодоступность — 15—25 %, гидрофилен; начало действия — через 10 мин, максимальный эффект — 3—5 часов, продолжительность действия — до 24 ч. Выделяется в неизмененном виде с мочой.

Атенолол. При приеме per os: биодоступность — 40—50 %, гидрофилен; начало действия — через 60 мин, максимальный эффект — через 3—6 ч, продолжительность действия — до 24 ч. Метаболизируется в печени, выводится с мочой.

Ацебуталол. При приеме per os: биодоступность — 97 %, липофилен; начало действия — через 45—60 мин, максимальный эффект — через 2—3 ч, продолжительность действия — 18—24 ч. Метаболизируется в печени, выводится с желчью и мочой.

Показания к применению

- *Артериальная гипертензия.* Наиболее эффективны (3-адреноблокаторы у пациентов с высоким содержанием ренина в плазме крови, а также у пациентов с гиперкинетическим типом кровообращения (чрезмерный подъем АД и учащение пульса в ответ на физическую нагрузку).

- *Хроническая ишемическая болезнь сердца.* В основе антиангинального эффекта Р-адреноблокаторов лежит их способность уменьшать частоту и силу сердечных сокращений, в результате чего уменьшается потребность сердца в кислороде. Препараты этой группы назначают пациентам с гиперкинетическим типом кровообращения, а также пациентам, не чувствительным к нитратам.

Для пациентов с брадикардией или тенденцией к брадикардии, скрытой сердечной недостаточностью целесообразно использовать р-адреноблокаторы, обладающие внутренней симпатомиметической активностью, а пациентам, страдающим заболеваниями ЦНС (депрессия, сонливость и т.д.), предпочтительно назначать гидрофильные р-адреноблокаторы, так как они не проникают через гематоэнцефалический барьер.

При остром инфаркте миокарда (3-адреноблокаторы уменьшают площадь ишемического повреждения, т. е. величину зоны некроза, понижают риск внезапной коронарной смерти (в силу своего противофибрилляторного действия), р-адреноблокаторы также снижают риск развития повторного инфаркта миокарда. Вместе с тем, необходимо помнить, что у пациентов с острым инфарктом миокарда применение неадекватных доз р-адреноблокаторов сопряжено с риском развития острой левожелудочковой недостаточности.

- *Нарушения ритма сердца.* Так как р-адреноблокаторы препятствуют активации р-адренорецепторов сердца катехоламинами (норадреналин), то естественно, что они эффективны при нару-

шениях ритмической активности сердца, возникающих на фоне повышенной активности симпато-адреналовой системы. Как уже было сказано выше, препараты этой группы применяют в качестве антиаритмических средств (см. стр. 134, 163), понижающих автоматизм синоатриального узла, замедляющих проведение и удлиняющих эффективный рефрактерный период атриовентрикулярного узла, обладающих способностью повышать содержание ионов K^+ в кардиомиоцитах. Не менее важное значение в спектре фармакологического действия (3-адреноблокаторов принадлежит их способности оказывать успокаивающее (седативное) действие на ЦНС. Так как основной точкой приложения действия (3-адреноблокаторов являются синоатриальный и атриовентрикулярный узлы, то и применяют их для профилактики и лечения наджелудочковых аритмий и экстрасистол (купирование и профилактика мерцания и трепетания предсердий, пароксизмов суправентрикулярной тахикардии и тахиаритмии). Однако следует помнить, что (3-адреноблокаторы эффективны в плане профилактики фибрилляции желудочков сердца в острую фазу инфаркта миокарда. Кроме того, (3-адреноблокаторы используются для уменьшения (профилактика и купирование) частоты сердечных сокращений при физических и психоэмоциональных нагрузках; профилактики и лечения нарушений ритма сердца при гипертиреозе (повышенной функции щитовидной железы, проявляющейся увеличением ее объема и повышением основного обмена), так как (3-адреноблокаторы препятствуют переходу тироксина в трийодтиронин.

- *Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия.* (3-адреноблокаторы уменьшают напряжение миокарда, способствуют лучшему расслаблению мышц сердца в диастолу, препятствуют развитию нарушений ритма сердца, что в конечном итоге ведет к увеличению ударного объема сердца и оптимизации системной гемодинамики. (3-адреноблокаторы при этой патологии являются препаратами выбора, так как в основе гипертрофической кардиомиопатии лежит увеличение активности симпато-адреналовой системы, а по некоторым данным, и врожденное увеличение числа (3-адренорецепторов миокарда.

- *Тиреотоксикоз.* (3-адреноблокаторы особенно эффективны в стадии обострения тиреотоксикоза и у пациентов с аллергическими реакциями на традиционно применяемые для лечения тиреотоксикоза ЛС, например на мерказалил. В основе положительного действия (3-адреноблокаторов при этой патологии лежит их способность нарушать переход менее биологически активного тироксина в более активный трийодтиронин.

- *Открытоугольная глаукома* (повышение внутриглазного давления, при котором открыт радужно-роговичный угол глаза). Для

3-адреноблокаторы, как пропранолол и тимолол. В основе тера-

певтического эффекта (3-адреноблокаторов при этой форме глаукомы лежит их способность уменьшать секрецию жидкости цилиарным телом глаза. При лечении глаукомы р-адреноблокаторами необходимо помнить, что они легко реабсорбируются в системное циркуляторное русло, что влечет за собой реализацию их системного действия, что особенно опасно у пациентов с бронхообструктивным синдромом и выраженной брадикардией.

- *Стимуляция родовой деятельности.* Применяют только неселективные р-адреноблокаторы у пациенток при беременности с тяжелыми формами позднего токсикоза, протекающими на фоне высоких цифр АД; преждевременном излитии околоплодных вод.

- *Мигрень.* У некоторых пациентов, страдающих мигренью, эффективны р-адреноблокаторы. Положительное действие Р-адреноблокаторов при этой патологии обусловлено их способностью устранять дилатацию (расширение) сосудов головного мозга.

- *Нарушения эмоционального статуса.* Для этой цели используют только липофильные р-адреноблокаторы, так как гидрофильные препараты этой группы плохо проникают через гематоэнцефалический барьер. Применяют при эмоциональных нарушениях в виде напряженности, тревоги, страха, а также для уменьшения гиперкинетического (дрожательного) синдрома у пациентов, страдающих паркинсонизмом.

Побочное действие

- *Брадикардия* — урежение ЧСС до 50 уд./мин и менее. Цели брадикардии выражена незначительно (в диапазоне 50—60 уд./мин), прием р-адреноблокаторов сочетают с назначением препаратов белладонны (например, настоек листьев красавки). При выраженной брадикардии (ЧСС менее 50 уд./мин) Р-адреноблокаторы отменяют, а брадикардию купируют назначением неизбирательных р-адреностимуляторов — изопроterenола, орципреналина.

- *Резкое ослабление насосной функции сердца,* р-адреноблокаторы могут вызывать резкое угнетение сократительной функции сердечной мышцы вплоть до развития острой левожелудочковой недостаточности. В случае появления незначительных признаков сердечной недостаточности и необходимости продолжения лечения прием р-адреноблокаторов сочетают с назначением сердечных гликозидов (дигоксин, дигитоксин). В случае передозировки р-адреноблокаторов и развития выраженной сердечной недостаточности Р-адреноблокаторы отменяют, а для восстановления сократительного статуса сердечной мышцы применяют глюкагон (реализует свой положительный инотропный эффект не через р-адренергические рецепторы). С определенным успехом можно использовать для этой цели и р-адреностимуляторы (изадрин, орципреналин).

- *Бронхоспазм.* Развивается, как правило, у пациентов, которым назначают неселективные р-адреноблокаторы, так как они

блокируют и β_2 -адренергические структуры бронхов. В случае развития бронхоспазма необходимо назначение ингаляционных бронхолитиков, реализующих свой бронхолитический эффект не через β_2 -адренорецепторы, например, М-холинолитик ипратропиум-бромид (атровент), а в/в — 2,4 %-й раствор зусиллина.

- *Гипогликемия.* При назначении (3-адреноблокаторов пациентам, страдающим как сахарным диабетом I типа (инсулинозависимым), так и сахарным диабетом II типа (инсулинонезависимым), возможно развитие транзиторной гипогликемии. Это связано с тем, что β_2 -адреноблокаторы (в большей мере неселективные) у пациентов с сахарным диабетом I типа существенно подавляют гликогенолиз (процесс распада гликогена в тканях), следствием чего является развитие гипогликемии, а у пациентов с сахарным диабетом II типа усугубляется нарушение обмена жиров. Следует помнить, что блокаторы (3-адренорецепторов сердца не позволяют реализовываться такому важному клиническому проявлению гипогликемии, как тахикардия, что, естественно, затрудняет диагностику этой патологии. В силу этого (3-адреноблокаторы у пациентов, страдающих обоими типами сахарного диабета, лучше не применять.

- *Спазм сосудов конечностей* и, как следствие этого, обострение облитерирующего эндартериита и болезни Рейно. Этот эффект (3-адреноблокаторов (в большей мере неселективных) обусловлен тем, что на фоне блокады (3-адренорецепторов сосудов отмечается относительное повышение активности α -адренорецепторов, которые и инициируют (вызывают) спазм периферических артериол. Развитию этого процесса способствует снижение минутного объема сердца под влиянием (3-адреноблокаторов, так как это ведет к уменьшению перфузионного давления, в том числе и в мелких сосудах.

- *Нарушения липидного (жирового) обмена.* (3-адреноблокаторы (в большей степени неселективные) вызывают повышение концентрации в плазме крови липопротеинов (водорастворимых комплексов белков и жиров) низкой и очень низкой плотности, т.е. тех липопротеинов, повышение концентрации которых влечет за собой отложение холестерина в стенках артерий. Другими словами, неселективные (3-адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности способны стимулировать развитие атеросклероза. Этот эффект (3-адреноблокаторов обусловлен их способностью блокировать (3-адренорецепторы жировой ткани и, тем самым, замедлять процесс липолиза (процесс расщепления жиров). (3-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью на скорость липолиза не влияют.

- *Повышение тонуса беременной матки и замедление частоты сердцебиений плода.* Неселективные липофильные (3-адреноблокаторы, блокируя (3-адренорецепторы матки, повышают тонус миометрия, а проникая через плацентарный барьер, блокируют (3-аД-

ренорецепторы сердца плода и, тем самым, уменьшают частоту и силу сердечных сокращений.

- *Побочные действия со стороны ЦНС.* Липофильные (3-адреноблокаторы, проникая через гематоэнцефалический барьер, накапливаются в тканях мозга и могут вызвать сонливость, депрессию, повышенную утомляемость, увеличение времени принятия решения и т.д.

- *Диспепсические расстройства* — тошнота, рвота, понос.

- *Импотенция.*

- *Синдром отмены.* Развивается при резкой отмене р-адреноблокаторов, как правило, спустя 24—48 ч после прекращения приема и достигает своего максимума к 4—7 дню и может продолжаться до 2 нед, поэтому р-адреноблокаторы всегда отменяют постепенно, в течение 10—14 дней и таким образом, что доза препарата к моменту отмены не превышает 50 % от минимальной терапевтической.

Противопоказания

пароксизмальная тахикардия); АВ-блокада; гипотония; брадикардия; склонность к аллергическим реакциям.

Взаимодействие с другими ЛС

Комбинация рациональна: 1) при лечении артериальной гипертензии с а-адреноблокаторами; мочегонными ЛС; ингибиторами АПФ; блокаторами ангиотензин II рецепторов; антагонистами ионов Ca^{++} группы нифедипина; 2) при лечении аритмий, особенно резистентных к монотерапии (терапии одним препаратом), с р-адреноблокаторами и с антиаритмиками I класса (но не с III классом, так как токсичность последнего возрастает — шидидом; новокаином; этмозином; ритмилином и др.

Комбинация не рациональна: 1) с сердечными гликозидами (возможно развитие резкой брадикардии, асистолии, АВ-блокады); 2) с антидепрессантами (снижение антидепрессивной активности при приеме липофильных р-адреноблокаторов, также возможно усиление кардиодепрессивного эффекта Р-адреноблокаторов вплоть до остановки сердца); 3) с ингибиторами холинэстеразы (теофиллин) фармакологический антагонизм; 4) с симпатолитиками (резерпин) фармакологический антагонизм; 5) с инсулином и синтетическими противодиабетическими ЛС возможно развитие гипогликемии; 6) с антагонистами ионов Ca^{++} (группы верапамила и дилтиазема) возможно развитие брадикардии, гипотензии, левожелудочковой недостаточности; 7) с М-холиномиметиками возможно развитие резкой брадикардии. Однако тимолол в виде глазных капель комбинируют с той же лекарственной формой пилокарпина для лечения открытоугольной глаукомы.

7.4. Тактика фармакотерапии стабильной стенокардии (стенокардии напряжения)

Под термином стенокардия (грудная жаба, *angina pectoris*, болезнь Гебердена) понимают форму ишемической болезни сердца, возникающую из-за неадекватной доставки кислорода и потребности сердца в нем и характеризующуюся приступами ангинозной боли длительностью от нескольких секунд до 15 мин, купирующимися нитроглицерином.

Ангинозная боль — это боль давящего, сжимающего или жгучего характера, локализованная за грудиной и иррадиирующая (отдающая) в руку (как правило, левую), лопатку, шею, нижнюю челюсть, зубы. Необходимо помнить, что при стабильной стенокардии боль может носить неярко выраженный характер (тяжесть за грудиной, сжатие, стеснение, тупая боль) и не соот-

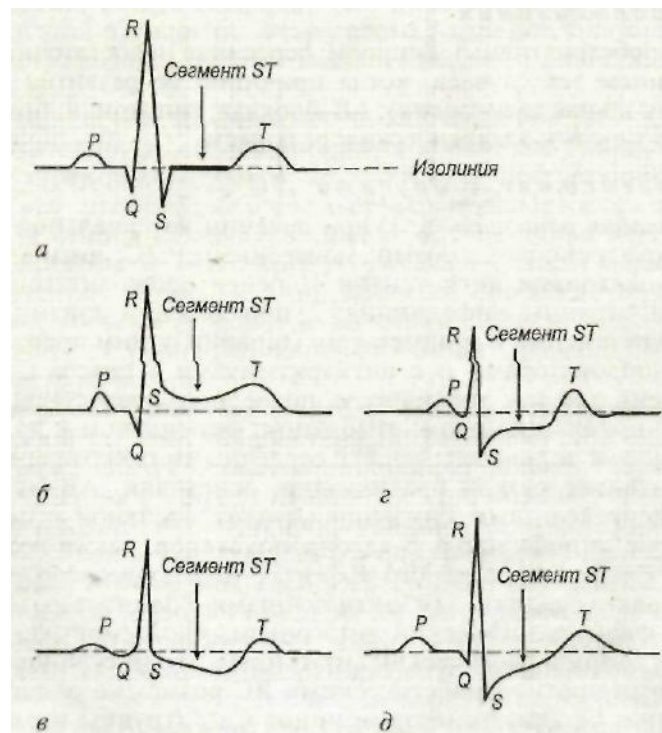


Рис. 11. Схематическое изображение вариантов смещения сегмента ST на ЭКГ во время ангинозного приступа:

а — нормальная ЭКГ (сегмент ST, выделенный жирной линией, лежит на изолинии); б — подъем сегмента ST выше изолинии; в—д — косонисходящая, горизонтальная и косовосходящая депрессии сегмента ST соответственно

воздаваться иррадиацией или иррадиировать атипично, например, в левую половину поясницы, левую часть живота и т.д. Приступ ангинозной боли при стабильной стенокардии в ряде случаев может сопровождаться изменениями на ЭКГ: преходящая горизонтальная или косонисходящая депрессия, реже подъем сегмента ST либо изменение формы зубца Т (см. рис. 11 и 12).

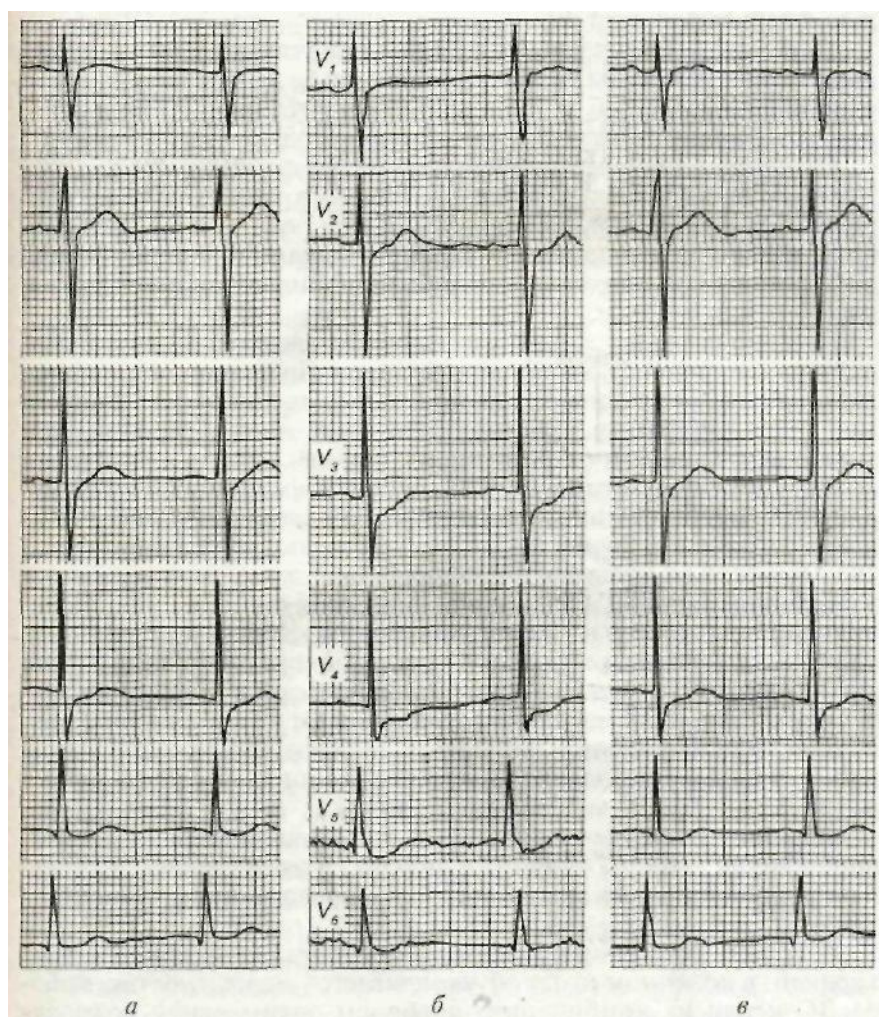


Рис. 12. ЭКГ (больной К., 57 лет):

а — до ангинозного приступа, норма (12^в); *б* — 6-я минута ангинозного приступа до приема нитроглицерина сублингвально (12^в); К₂ — К, — косовосходящая депрессия сегмента ST; V₄ — инверсия зубца Т (зубец отрицательный); *в* — через 15 мин после приема нитроглицерина и купирования ангинозного приступа

Для унифицирования оценки состояния больных, страдающих стенокардией напряжения, используют классификацию, предложенную Канадской ассоциацией кардиологов. Эта классификация выделяет 4 функциональных класса (ФК) стенокардии напряжения.

I класс — пациент хорошо переносит обычные физические нагрузки. Ангинозные приступы возникают только в ответ на тяжелую физическую нагрузку.

II класс — физическая нагрузка незначительно ограничена, ангинозные приступы возникают при ходьбе по ровному месту на расстояние более 500 м, при подъеме более, чем на один этаж, при ходьбе против ветра и в холодную погоду.

III класс — отмечается выраженное ограничение физической активности, ангинозные приступы возникают при ходьбе по ровному месту на расстояние 100—500 м, при подъеме на один этаж.

IV класс — ангинозные приступы возникают при незначительной физической нагрузке — ходьбе по ровному месту менее чем на 100 м или в покое.

Помимо этого выделяют спонтанную стенокардию (синонимы: вариантная стенокардия или стенокардия Принцметала), которая характеризуется возникновением ангинозных приступов без видимой связи с физической и эмоциональной нагрузкой. При этом типе стабильной стенокардии приступы, как правило, протекают более интенсивно и труднее поддаются купированию нитроглицерином. Приступы ангинозных болей могут возникать в одно и то же время суток или сериями по 2—5 приступов подряд с интервалом в 10—15 мин. Как правило, ангинозные приступы сопровождаются изменениями на ЭКГ (подъем или депрессия сегмента ST). В межприступный период у пациентов отмечается высокая толерантность к физической нагрузке. Считается, что в основе стенокардии этого типа лежит спазм крупных коронарных артерий. Поскольку спонтанная стенокардия может быть проявлением нестабильной стенокардии, больных с этой патологией необходимо госпитализировать в отделение интенсивной терапии для динамического наблюдения и длительного мониторингирования ЭКГ.

Главной целью лечения стабильной стенокардии I—IV ФК, впрочем как и фармакотерапии любого другого заболевания, является улучшение качества и увеличение продолжительности жизни пациента.

Результат лечения пациентов, страдающих стабильной стенокардией, в конечном итоге обуславливается адекватностью выбора ЛС и/или их комбинации, подбором оптимальной дозы для каждого конкретного больного, рациональным режимом и длительностью приема.

Исходя из этого современная фармакотерапия стабильной стенокардии напряжения решает следующие основные задачи: 1) быстро и эффективно купировать ангинозный приступ; 2) эффек-

тивно предотвратить возможный ангинозный приступ, т. е. проводить адекватную профилактическую терапию; 3) значительно повысить толерантность к физическим и психоэмоциональным нагрузкам; 4) стабилизировать на оптимальном уровне реологические показатели крови; 5) обеспечить адекватную профилактику осложнений ИБС.

Не менее важным этапом лечения стенокардии напряжения является формирование у пациента здорового образа жизни. Необходимо подчеркнуть, что от полноты решения этого вопроса во многом зависит степень эффективности фармакотерапии. Под формированием здорового образа жизни пациента понимают следующее: 1) оптимальный для каждого конкретного пациента режим труда и отдыха, обязательный полноценный сон; 2) индивидуальный подбор программы физических нагрузок с целью повышения их переносимости; 3) стабилизация психоэмоционального состояния пациента; 4) оптимизация диеты с целью исключения алиментарных (пищевых) факторов риска; 5) прекращение курения, пациента следует информировать, что полный отказ от курения позволяет снизить риск возникновения осложнений и смертность при ИБС в 2 раза; 6) существенное ограничение приема алкоголя.

Особенности фармакотерапии стенокардии напряжения I ФК. Стенокардия напряжения I ФК не требует систематической фармакотерапии. Пациенту для купирования возможного ангинозного приступа следует всегда иметь с собой таблетки нитроглицерина и в случае возникновения болей принимать сублингвально по 1 таблетке (0,0005 г) нитроглицерина. Возможна замена нитроглицерина на капли Вотчала (3—15 капель под язык), аэрозольную дозированную лекарственную форму изосорбида динитрата — Изомак спрей, ингаляцию паров амилнитрита и т.д. Пациентам, у которых прием органических нитратов сопровождается выраженными побочными эффектами, в качестве альтернативной терапии возможно назначение сублингвально 1—2 мг (1/2—1 таблетка) периферического вазодилататора молсидомина.

С целью предупреждения возможного ангинозного приступа перед интенсивной физической нагрузкой необходимо принять 1 таблетку нифедипина (10 мг), а перед возможной психоэмоциональной нагрузкой — 1 таблетку нифедипина (10 мг) + 'Д — 1 таблетку транквилизатора, желательно дневного, например, грандаксина (по 25—50 мг). В случае возникновения тахикардии возможен прием малых доз (3-адреноблокаторов.

Пациентам старше 40—45 лет (особенно курящим) с целью профилактики тромботических осложнений можно рекомендовать ежедневный одноразовый прием антиагрегантов, например, ацетилсалициловой кислоты по 75—100 мг.

Особенности фармакотерапии стенокардии напряжения II ФК. Терапия пациентов, страдающих стенокардией II ФК, строго индивидуальна. У ряда больных перед физической нагрузкой можно

ограничиться назначением органических нитратов короткой или средней продолжительности действия (нитронг, сустак форте, тринитролонг, нитросорбид и т.д.). У лиц физического труда проводится монотерапия пролонгированными нитратами, р-адреноблокаторами или антагонистами ионов Ca^{++} . Эти антиангинальные препараты подбирают индивидуально, исходя из особенностей течения заболевания. Например, пациентам с исходно высокой частотой сердечных сокращений обычно назначают малые и средние дозы (3-адреноблокаторов, чтобы ЧСС колебалась в пределах 60 уд./мин.

Наряду с приемом антиангинальных ЛС пациенту рекомендуется уменьшение объема выполняемых физических нагрузок. Параллельно с этим, так же, как у пациентов, страдающих стенокардией I ФК, перед возможными физическими и психоэмоциональными нагрузками рекомендуется прием органических нитратов или нифедипина. Также целесообразно назначение антиагрегантов, например, ацетилсалициловой кислоты (см. стр. 188—191).

Пациентам с нечастыми ангинозными приступами, возникающими в основном в дневное время суток и протекающими без сопутствующей патологии, рационально назначать органические нитраты или антагонисты ионов Ca^{++} группы нифедипина умеренной продолжительности действия только утром или утром и днем. Это позволяет избежать развития толерантности к препарату. Вместе с тем, если для фармакотерапии выбран (3-адреноблокатор или антагонист ионов Ca^{++} группы верапамила, их прием следует проводить регулярно в течение всего курса лечения.

Пациентам, страдающим стенокардией напряжения II ФК, желательно проведение коронарографии для решения вопроса о необходимости проведения чрезкожной транслюминальной баллонной дилатации пораженного атеросклерозом коронарного сосуда или операции аорто-коронарного шунтирования.

Особенности фармакотерапии стенокардии напряжения III ФК. При наличии у пациента стенокардии напряжения III ФК необходимо решить вопрос о целесообразности его госпитализации и начать проведение комплексной фармакотерапии антиангинальными ЛС. Фармакотерапия подбирается строго индивидуально, исходя из особенностей течения заболевания у конкретного пациента. Обычно используют следующие комбинации антиангинальных ЛС: органические нитраты и (3-адреноблокаторы; органические нитраты и антагонисты ионов Ca^{++} ; (3-адреноблокаторы и антагонисты ионов Ca^{++} . Необходимо подчеркнуть, что если при комбинированном применении (3-адреноблокаторов и антагонистов ионов Ca^{++} группы нифедипина, как правило, побочных эффектов не возникает и у большинства пациентов отмечается значительное повышение толерантности к физическим нагрузкам, то при комбинированном применении 3-адреноблокаторов и антагонистов ионов кальция группы верапамила возможно развитие тяжелых побочных эффек-

тов. Побочные эффекты этой комбинации обусловлены односторонним действием на проводящую систему сердца и сократительный статус миокарда. Вследствие этого возможно развитие артериальной гипотонии и брадикардии, а в редких случаях и асистолии. Частота развития побочных эффектов от этой комбинации ЛС увеличивается при их в/в введении. В силу этого комбинацию (3-адреноблокаторов и антагонистов ионов Ca^{++} группы верапамила) используют редко, а их совместное в/в введение противопоказано.

Параллельно с проведением фармакотерапии рекомендуется резко ограничить физические нагрузки, а перед выходом на улицу, особенно в холодную и/или ветреную погоду, а также перед возможной физической или психоэмоциональной нагрузкой, разовый прием органических нитратов или нифедипина.

С целью профилактики тромботических осложнений пациентам назначают систематический прием антиагрегантов — ацетилсалициловую кислоту по 0,125 г один раз в сутки или пентоксифиллин (трентал) по 0,1 г 3 раза в день после еды. Для этой же цели возможно назначение дипиридамола (курантила) по 25—50 мг 3 раза в сутки после еды. Однако следует помнить, что дипиридамол может вызывать синдром коронарного «обкрадывания».

Возможный ангинозный приступ купируется так же, как и у пациентов, страдающих стенокардией напряжения II ФК (см. стр. 144).

Вне периода обострения желательное постепенное уменьшение доз антиангинальных ЛС. При стабильном улучшении состояния больного возможна временная отмена препаратов. Этой категории пациентов необходимо проведение коронарографии для решения вопроса о необходимости проведения хирургического лечения.

Особенности фармакотерапии стенокардии IV ФК (стенокардии покоя). Фармакотерапия стенокардии покоя строго индивидуальна и дифференцирована. Однако на этой стадии патологического процесса основной акцент делают на комбинированном постоянном применении 2—3 ЛС из основных групп антиангинальных препаратов, отдавая предпочтение длительно действующим (пролонгированным) их лекарственным формам. Например, комбинированный прием нитратов, (3-адреноблокаторов и антагонистов ионов Ca^{++} , или р-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ. Во избежание развития толерантности к органическим нитратам целесообразно чередовать курсовой прием органических нитратов длительного действия с курсом лечения антагонистами ионов Ca^{++} группы нифедипина или параллельно назначать ЛС для профилактики развития толерантности (см. стр. 124).

Помимо ЛС длительного действия для купирования возможных ангинозных приступов назначают органические нитраты или антагонисты ионов Ca^{++} группы нифедипина короткого действия, например, коринфар.

Пациентам, у которых стенокардия покоя возникает в течение первых 20 мин после перехода в горизонтальное положение, так

называемая декубитальная стенокардия, как правило, назначают органические нитраты продолжительного действия, молсидомин (по 1 таблетке 2—4 раза в день), ингибиторы АПФ, а за 4—5 ч до сна петлевой диуретик фуросемид (по 20—40 мг *per os*). В случае сопутствующей тахикардии и/или мерцательной аритмии — сердечные гликозиды.

Аналогичную фармакотерапию проводят пациентам, у которых ангинозный приступ развивается через 2—3 ч после засыпания и сопровождается развитием одышки. Необходимо помнить, что для этой категории пациентов β -адреноблокаторы противопоказаны.

Фармакотерапия стенокардии покоя в сочетании с явлениями бронхоспазма (как правило, у пациентов, страдающих бронхообструктивным синдромом) включает в себя помимо антиангинальных ЛС пролонгированные ингибиторы фосфодиэстеразы (см. стр. 298) или теofilлин в свечах перед сном. Этим пациентам β -адреноблокаторы категорически противопоказаны.

Помимо терапии антиангинальными ЛС всем пациентам, страдающим стенокардией покоя, необходим регулярный прием антиагрегантов (см. стр. 188—191) с целью предупреждения тромбоцитарных осложнений, а также антилипидемических ЛС (никотиновая кислота, липостабил, правастатин и др.) с целью нормализации уровня холестерина в плазме крови.

В случае неэффективности фармакотерапии у пациентов, страдающих стабильной стенокардией IV ФК, необходимо в срочном порядке решать вопрос о целесообразности проведения хирургического лечения.

У всех пациентов вне зависимости от тяжести течения стенокардии напряжения отмена антиангинальных ЛС (особенно нифедипина и β -адреноблокаторов) должна происходить только постепенно ввиду возможности развития синдрома отмены (см. стр. 139). Особое внимание следует уделять отмене любых пролонгированных лекарственных форм антиангинальных ЛС у пациентов, страдающих стенозирующим атеросклерозом.

Особенности фармакотерапии спонтанной стенокардии. В тех случаях, когда доказано, что спонтанная стенокардия у пациента не является проявлением нестабильной стенокардии, лечение проводят следующим образом. Основу терапии составляют антагонисты ионов Ca^{++} группы нифедипина пролонгированного действия (амлодин, фелодипин и др.) или пролонгированные лекарственные формы антагонистов ионов Ca^{++} группы верапамила (верапамил ретард, изоптин SR 240 и др.), прием которых можно сочетать с приемом пролонгированных нитратов (кардикет ретард, нитронг, эфокс лонг и др.). Тем пациентам, у которых приступы возникают в предутренние часы, целесообразно назначение пролонгированных нитратов перед сном. Следует помнить, что *пациентам с вазоспастической (спонтанной) стенокардией β -адренобло-*

каторы категорически противопоказаны. Спонтанная стенокардия является абсолютным показанием для проведения коронарографии для решения вопроса о целесообразности проведения хирургического лечения.

Особенности фармакотерапии стенокардии напряжения у пациентов с сопутствующей патологией. Выбор оптимальных ЛС для лечения пациентов, страдающих сочетанной патологией, также осуществляется строго индивидуально и обусловлен тяжестью течения как собственно стенокардии, так и сопутствующего заболевания. При лечении такого рода пациентов по возможности следует избегать полипрагмазии, стараясь использовать ЛС, оказывающие патогенетическое действие на патологические звенья как основного, так и сопутствующего заболевания.

Например, при лечении стенокардии напряжения, протекающей на фоне артериальной гипертензии, рационально использовать антагонисты ионов Ca^{++} и/или р-адреноблокаторы, которые обладают как антиангинальным, так и гипотензивным действием, и/или ингибиторы АПФ.

У пациентов, страдающих *стенокардией напряжения и бронхообструктивным синдромом* в качестве антиангинальных ЛС обычно используют органические нитраты и/или антагонисты ионов Ca^{++} . Назначение неселективных (3-адреноблокаторов) противопоказано. В случае крайней необходимости, например, при выраженной тахикардии, допустимо использование селективных р-адреноблокаторов в малых дозах;

У пациентов, страдающих *стенокардией напряжения и сердечной недостаточностью без выраженной тахикардии*, в качестве антиангинальных ЛС обычно используют органические нитраты и/или антагонисты ионов Ca^{++} группы нифедипина, а у пациентов с выраженной тахикардией обычно используют антагонисты ионов Ca^{++} группы верапамила или дилтиазема, а также возможно назначение (3-адреноблокаторов в малых дозах. Для лечения этой группы больных необходимо решить вопрос о целесообразности применения ингибиторов АПФ.

У пациентов, страдающих *стабильной стенокардией и сахарным диабетом*, в качестве антиангинальных ЛС обычно используют органические нитраты и/или антагонисты ионов Ca^{++} . В случае наличия у пациентов выраженной тахикардии допустимо назначение малых доз кардиоселективных р-адреноблокаторов, обладающих внутренней симпатомиметической активностью.

У пациентов, страдающих *стенокардией и артериальной гипертензией*, в качестве антиангинальных ЛС используют в основном антагонисты ионов Ca^{++} и/или р-адреноблокаторы. Органические нитраты назначают редко.

У пациентов с осложнениями в виде *нарушений сердечного ритма в течении собственно стенокардии* антиангинальные ЛС назначают в зависимости от вида аритмий:

при наджелудочковых нарушениях ритма предпочтение отдают (3-адреноблокаторам и/или антагонистам ионов Ca^{++} группы верапамила и/или антиаритмикам III класса (амиодарон, соталол);

при желудочковых нарушениях ритма в первую очередь назначают (3-адреноблокаторы или антиаритмики III класса (амиодарон, соталол), а затем по показаниям антагонисты ионов Ca^{++} или органические нитраты;

при замедлении атриовентрикулярного проведения обычно применяют органические нитраты и/или антагонисты ионов Ca^{++} группы нифедипина;

при брадикардии, как правило, используют органические нитраты и по показаниям антагонисты ионов Ca^{++} группы нифедипина;

при тахикардии преимущественно назначают (3-адреноблокаторы.

У беременных женщин, страдающих стенокардией напряжения, в качестве антиангинальных ЛС в подавляющем большинстве случаев используют (3-адреноблокаторы.

7.5. Клиническая фармакология антиаритмических лекарственных средств

7.5.1. Особенности электрофизиологии сердечной мышцы

На внутренней стороне мембраны каждой сердечной клетки имеется отрицательный заряд, обусловленный накоплением на ней отрицательно заряженных ионов, наружная сторона мембраны заряжена положительно. Вследствие этого создается разность электрических зарядов между внутренней и наружной поверхностью клеточной мембраны, величина которой в физиологических условиях составляет от — 80 до — 90 мВ и называется мембранным потенциалом. Электрический импульс, поступая к сердечной клетке из синоатриального узла, вызывает движение ионов через мембрану клетки, в результате чего она изменяет свой заряд, т.е. меняет трансмембранный потенциал. Изменение напряжения на клеточной мембране во время прохождения через нее нервного импульса называется потенциалом действия (рис. 13). В потенциале действия выделяют 5 фаз:

Фаза 0 или фаза деполяризации развивается сразу же после поступления нервного импульса на клетку и обусловлена быстрым входом в клетку положительно заряженных ионов Na^+ через быстрые трансмембранные натриевые каналы. В результате этого заряд мембраны резко изменяется от —90 мВ до +30 мВ, что на графике проявляется резким нарастанием положительного заряда или спайком (см. рис. 13). Деполяризация одной сердечной клетки

сразу же вызывает деполяризацию прилегающих к ней клеток сердца, вследствие чего волна деполяризации (т. е. электрический импульс) распространяется по всей массе сердечных клеток.

Достигая максимума деполяризации ($= +30$ мВ), сердечная клетка теряет способность воспринимать возбуждение, т.е. наступает период ее невозбудимости или невосприимчивости к нервному раздражению. Период невосприимчивости сердечной клетки к электрическому или нервному раздражению называется *рефрактерностью*.

После достижения максимальной деполяризации мембраны вход в клетку ионов Na^+ прекращается и начинается процесс восстановления трансмембранного потенциала, т.е. реполяризация клеточной мембраны. Реполяризация представляет собой сложный электрофизиологический процесс и состоит из 3-х фаз (см. рис. 13).

Фаза 1 — ранняя быстрая реполяризация обусловлена быстрым входом в клетку отрицательно заряженных ионов Cl^- . Эта фаза на кривой потенциала действия представлена коротким участком, направленным круто вниз.

Фаза 2 — плато реполяризации. В эту фазу реполяризации внутрь клетки через медленные кальциевые каналы входят положительно заряженные ионы Ca^{++} и выходят положительно заряженные ионы K^+ .

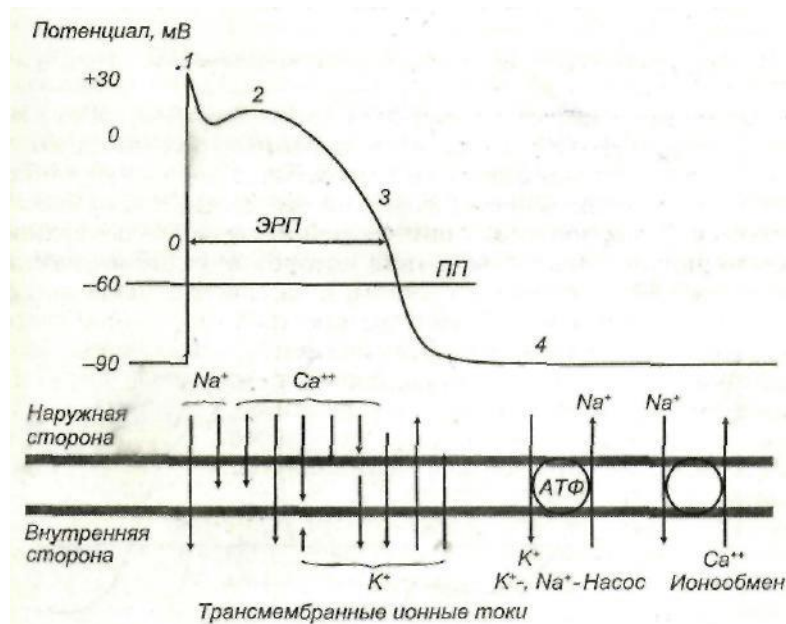


Рис. 13. Потенциал действия сердечной клетки: ПП — пороговый потенциал, ЭРП — эффективный рефрактерный период

Фаза 3 — медленная фаза реполяризации, во время которой величина трансмембранного потенциала медленно восстанавливается до исходной отрицательной величины —90 мВ. В эту фазу реполяризации в мембране клетки активизируется Na^+ -, K^+ -АТФаз, которая удаляет из нее ионы натрия и обеспечивает в клетке концентрацию ионов калия, свойственную для фазы 4 — потенциала покоя. Достигнув величины —90 мВ, клетка переходит в фазу 4.

Фаза 4 — фаза потенциала покоя или диастолический потенциал. Восстановив свой электрический заряд, клетка вновь становится возбудимой — в этот период активное движение ионов через клеточную мембрану отсутствует.

Однако в некоторых клетках сердца (в синоатриальном узле) во время потенциала покоя происходит движение ионов Na^+ и K^+ через мембрану, что вызывает ступенчатое увеличение трансмембранного потенциала. Когда в этих клетках трансмембранный потенциал достигает величины —60 мВ, открываются быстрые натриевые трансмембранные каналы и ионы Na^+ начинают быстро поступать внутрь клеток синоатриального узла, что приводит к их деполяризации, которая генерирует аналогичный процесс в других клетках сердца (рис. 14). Такая способность клеток синоатриального узла сердца спонтанно генерировать в фазу потенциала покоя электрический импульс называется автоматизмом.

Автоматизм — это механизм, посредством которого в клетках синоатриального узла генерируется нормальный сердечный ритм — 60—70 уд./мин. В норме ритм сердечных сокращений генерируют лишь несколько клеток синоатриального узла, так называемые *истинные водители ритма* — *пейсмекеры*. Во всех остальных клетках проводящей системы сердца электрофизиологические процессы под действием возбуждения протекают так же, как и в клетках сократительного миокарда. Эти клетки проводящей системы называются *латентными* или *потенциальными водителями ритма* и начинают генерировать электрические импульсы только при патологических состояниях.

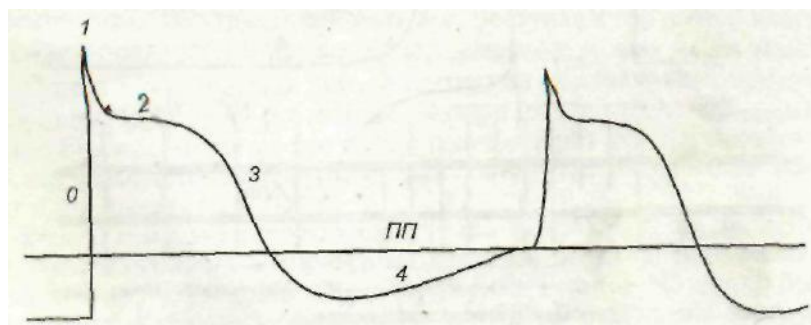


Рис. 14. Схема возникновения пейсмекерного потенциала:
1—4 фазы; ПП — пороговый потенциал

Клетки синоатриального узла называются *водителями ритма первого порядка*. В тех случаях, когда клетки синоатриального узла теряют способность генерировать сердечный ритм, их функцию на себя берут клетки атриовентрикулярного узла, однако они генерируют сердечный ритм с меньшей частотой, так как имеют более медленную трансмембранную активность в 4-ю фазу потенциала действия. Клетки атриовентрикулярного узла называются *водителями ритма второго порядка*. В определенных случаях функцию водителя ритма могут взять на себя клетки проводящей системы желудочков или сократительные кардиомиоциты — *водители ритма третьего порядка*.

Помимо автоматизма клетки миокарда обладают еще двумя свойствами — возбудимостью и проводимостью.

Возбудимость — свойство миокардиальных клеток сокращаться в ответ на электрические импульсы, генерируемые естественным или искусственным водителем ритма. В течение сердечного цикла можно выделить несколько периодов, в которые клетки миокарда обладают различной возбудимостью. Это связано с неоднородностью рефрактерности клеток в различные фазы реполяризации.

Рефрактерность — определенная часть сердечного цикла, соответствующая периоду невозбудимости. В основе рефрактерности лежит инактивация трансмембранного входа ионов Na^+ , развивающаяся при деполяризации мембраны и начинающаяся восстанавливаться лишь после того, как мембрана реполяризуется до уровня — 40 мВ. Выделяют следующие периоды рефрактерности.

Абсолютный рефрактерный период — часть сердечного цикла, в которой сердечная клетка невозбудима. Этот период продолжается до снижения уровня деполяризации приблизительно до —40 мВ (рис. 15).

Эффективный рефрактерный период составляет приблизительно 85—95 % общей длительности потенциала действия и продолжается до снижения уровня деполяризации приблизительно до —50 мВ. В этот период клетки миокарда практически невозбудимы. На ЭКГ эффективный рефрактерный период соответствует отрезку Q — начало зубца Т.

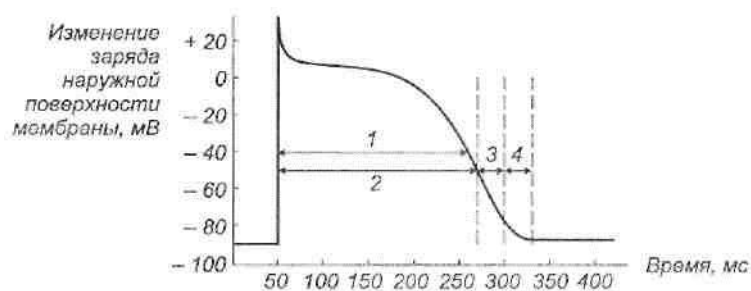


Рис. 15. Периоды рефрактерности сердечной клетки:

1 — абсолютный; 2 — эффективный; 3 — относительный; 4 — период супернормальной возбудимости

Относительный рефрактерный период — незначительный отрезок времени, в течение которого возбуждение клетки возможно лишь в случае нанесения усиленного электрического импульса. Этот период сердечного цикла занимает конечную часть 3 фазы реполяризации (см. рис. 15).

Период сверхнормальной возбудимости занимает конечную часть потенциала действия (см. рис. 15). В этот период сердечного цикла возбуждение клетки может быть вызвано электрическим импульсом незначительной величины. На ЭКГ период сверхнормальной возбудимости соответствует конечной фазе зубца Т.

Проводимость — свойство клеток миокарда распространять (проводить) электрический импульс на окружающие их клетки. Скорость проведения возбуждения по клеткам миокарда не одинакова. С наименьшей скоростью (0,2 м/с) осуществляется проведение по клеткам атриовентрикулярного узла. По миокарду предсердий и желудочков возбуждение проводится со скоростью 0,4—0,8 м/с. Максимальной проводимостью (4 м/с) обладают волокна Пуркинье.

Электрический импульс по сердцу может проводиться в двух направлениях — *антеградно* (от синоатриального узла к сократительным кардиомиоцитам) и *ретроградно* (т.е. в обратном направлении).

В патологических ситуациях, когда клетки синоатриального узла вследствие аномального ускорения трансмембранных ионных токов в 4-ю фазу деполяризации начинают генерировать сердечный ритм с большей частотой, развивается предсердная тахикардия и тахиаритмия.

Другим механизмом, в результате которого может развиваться тахикардия и тахиаритмия, является аномальная триггерная активность клеток сердца. Под *триггерной активностью* (дословный перевод — спусковой крючок) клеток сердца понимают процесс, когда в клетке сердца в конце 3 фазы реполяризации или в начале 4-й фазы происходит резкая активация трансмембранных ионных токов, в результате чего потенциал действия меняет свою форму (рис. 16). Этот электрофизиологический процесс называется *следовой деполяризацией*.

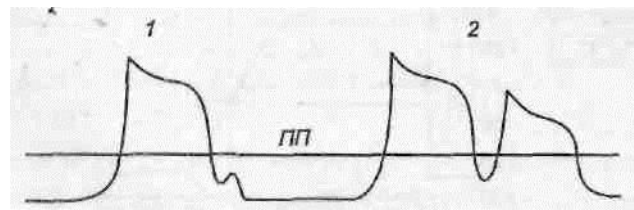


Рис. 16. Триггерная активность клеток миокарда:
1 — следовая деполяризация; 2 — аномальное сокращение;
ПП — пороговый потенциал

Если следовая деполяризация повышает заряд мембраны до -60 мВ, открываются быстрые трансмембранные натриевые каналы и происходит преждевременная деполяризация сердечной клетки. Считается, что в основе тахиаритмии, возникающей при передозировке сердечных гликозидов, лежит именно аномальная триггерная активность сердечных клеток.

Однако основным механизмом, ответственным за формирование разнообразных тахикардии и тахиаритмии, является циркуляция волны возбуждения по замкнутому пути. Этот патологический феномен носит название *re-entry* или феномен «повторного входа». В основе *re-entry* лежат достаточно сложные электрофизиологические процессы, протекающие в сердечной мышце, однако схематично его можно представить следующим образом.

Для возникновения волны циркуляции возбуждения по замкнутому пути необходимо наличие 3-х условий: 1) в участке сердечной мышцы, где формируется патологический очаг *re-entry*, должны параллельно проходить два отрезка проводящей системы сердца, которые имеют соединения в проксимальной и дистальной своей части (рис. 17, а); 2) один из этих участков проводящей системы сердца должен иметь более длительный рефрактерный период, чем другой; 3) участок проводящей системы сердца с более коротким рефрактерным периодом должен более медленно, чем участок с большим рефрактерным периодом, проводить электрический импульс (см. рис. 17, б).

Если такие условия создаются в каком-либо участке сердечной мышцы, то циркулирующей волне возбуждения для того, чтобы вызвать нарушения ритма сердца, нужно лишь в какой-либо точке выйти из петли циркуляции и деполяризовать прилегающие к петле клетки сердца.

Петля циркуляции возбуждения может иметь или врожденный характер, например, при синдроме Вольфа—Паркинсона—Уайта (синдром WPW), или появляться в сердце в результате какого-либо патологического процесса, например, постинфарктного коронарокардиосклероза.

В настоящее время считают, что в основе патогенеза подавляющего большинства сердечных тахикардии и тахиаритмии лежит один из трех вышеприведенных механизмов (аномальный автоматизм, аномальная триггерная активность клеток сердца, *re-entry*), т.е. все эти нарушения ритмической активности сердца вызываются локальным или системным изменением потенциала действия сердечной клетки.

Естественно, что и ЛС, применяемые для лечения тахикардии и тахиаритмии, должны каким-либо образом влиять на потенциал действия сердечных клеток и тем самым препятствовать развитию нарушений сердечного ритма. Именно на способности антиаритмических средств изменять форму потенциала действия сердечных клеток и основана их классификация (см. стр. 116).

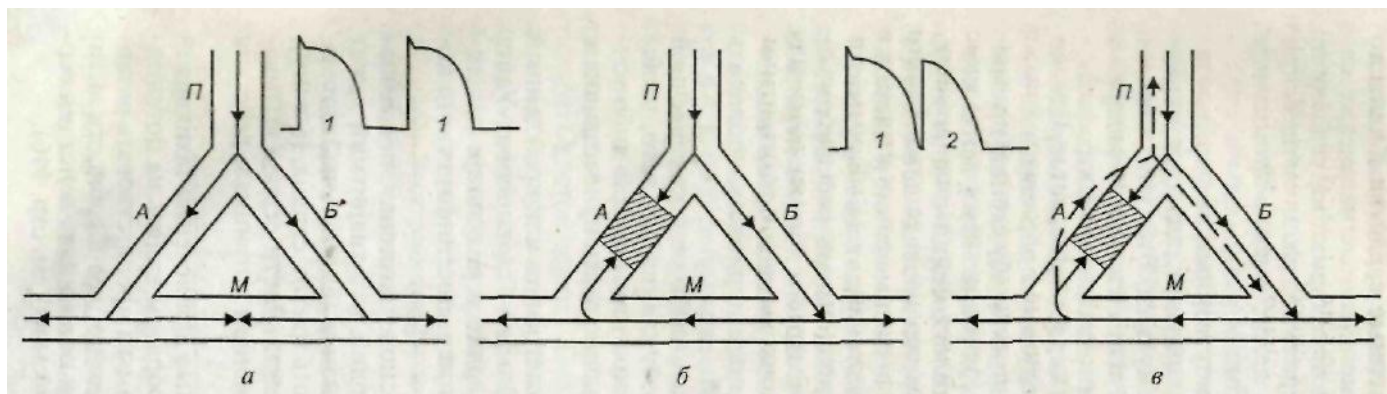


Рис. 17. Схема возникновения волны повторного возбуждения (re-entry):

a — волокно Пуркинье (П) делится на две веточки (A и B), которые иннервируют сократительные кардиомиоциты (M). По волокну Пуркинье и его веточкам электрический импульс из синоатриального узла достигает сократительных кардиомиоцитов, которые в ответ на электрическое возбуждение синхронно сокращаются (1); *б* — в результате патологического процесса в веточке A проведение блокируется (заштрихованный участок), а электрический импульс достигает сократительных кардиомиоцитов только по веточке B, имеющей замедленную проводимость, и затем уже ретроградно достигает веточки A; *в* — Достигнув места блока в веточке A, электрический импульс распространяется ретроградно в обход зоны блока или по прилегающим сократительным кардиомиоцитам и снова попадает в веточку A выше места блока (пунктирная линия) и продолжает движение как ретроградно по волокну Пуркинье, так и антеградно по веточке B, достигая сократительных кардиомиоцитов, находящихся во внефрактерном периоде, в результате чего генерируется эктопическое сокращение (2). Следует обратить внимание, что чем короче в веточке A рефрактерный период, тем более вероятно возникновение повторного входа первоначально заблокированного импульса. Этот процесс может быть как однократным (единичная экстрасистола), так и повторяться многократно.

7.5.2. Антиаритмические лекарственные средства I класса

Отличительной чертой антиаритмических препаратов I класса (мембраностабилизаторы) является их способность блокировать натриевые каналы сердечных клеток. Однако вследствие того, что препараты этой группы блокируют не только Na^+ , но и K^+ каналы, их подразделяют на 3 подгруппы: **IA**, **IB** и **IC**.

Антиаритмические лекарственные средства IA класса

К препаратам этой группы относятся хинидин, новокаинамид, дизопирамид, этмозин и другие.

В основе механизма действия ЛС этой группы лежит их способность блокировать быстрые трансмембранные Na^+ каналы, а также трансмембранные K^+ каналы (рис. 18). Вследствие этого замедляется фаза 0 потенциала действия, что влечет за собой замедление скорости проведения импульса и удлиняет фазу реполяризации, т.е. увеличивает рефрактерность клеток сердца. В результате этого происходит выравнивание длительности рефрактерных периодов в участке сердечной мышцы, генерирующем аномальный ритм, т.е. очаге эктопии, с длительностью рефрактерного периода в нормальной сердечной ткани. Препараты этой группы применяются для лечения как предсердных, так и желудочковых форм тахикардии.

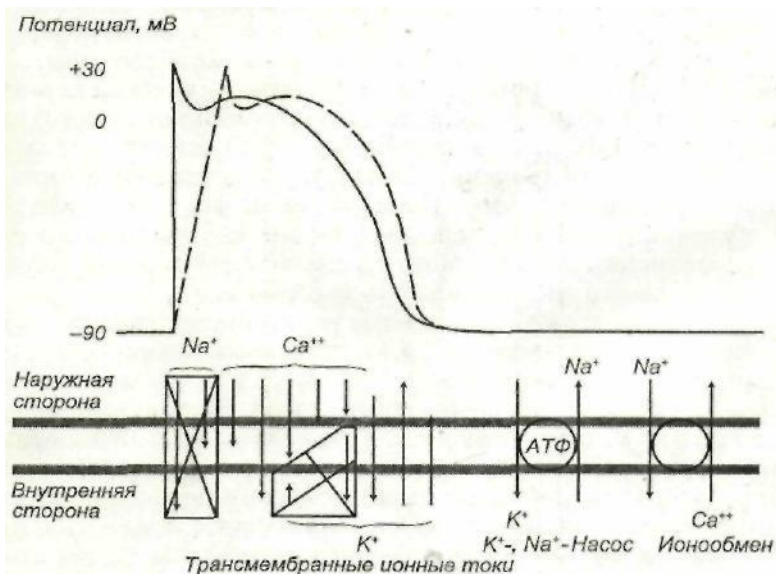


Рис. 18. Особенности влияния антиаритмиков IA класса на потенциал действия сердечной клетки:

----- нормальный потенциал действия, — — — изменение формы потенциала действия под влиянием антиаритмиков IA класса; перечеркнутые стрелки — блокированные антиаритмиками IA класса ионные токи

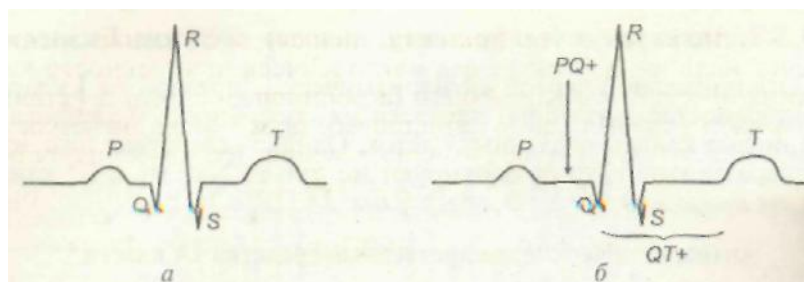


Рис. 19. Особенности влияния антиаритмиков IA класса на ЭКГ: *а* — до приема препарата; *б* — после приема препарата

Отличительной особенностью препаратов этой группы является их способность проявлять угнетающее влияние на миокард, приводя к снижению силы его сокращения, т.е. оказывать отрицательное инотропное действие. Поэтому их применение у пациентов с явлениями сердечной недостаточности требует осторожности и тщательного подбора доз. На ЭКГ антиаритмики IA класса вызывают увеличение длительности интервалов PQ и QT, а при их приеме в высоких дозах — и уширение комплекса QRS (рис. 19).

Хинидин

Помимо мембраностабилизирующего действия, хинидин обладает М-холиноблокирующей активностью, что может, особенно в начале лечения, вызвать увеличение частоты сердечных сокращений. В силу наличия в спектре фармакологической активности хинидина М-холинСблокирующего (атропиноподобного) действия препарат может быть использован при лечении брадиаритмии и АВ-блокады I степени, так как улучшает проводимость по атриовентрикулярному узлу. Препарат вызывает понижение АД. Этот эффект препарата в большей степени связан не с его способностью угнетать сократимость сердечной мышцы, а с его сс-адреноблокирующим и миолитическим действием.

Фармакокинетика. При приеме *per os*: биодоступность — 70—80 %; начало действия — через 1—2 ч, максимальный эффект — через 2—3 ч, продолжительность действия — до 5—8 ч. Связь с белками плазмы крови — 89—90 %. Метаболизируется в печени. Выделяется с мочой.

Показания к применению. Профилактика и купирование пароксизмов мерцания предсердий; лечение суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол; лечение и профилактика суправентрикулярных тахикардий, особенно пароксизмальных; профилактика повторных приступов пароксизмальных тахикардий при синдроме WPW.

Побочное действие. Усиление недостаточности кровообращения (НК); гипотония; проаритмическое действие, т.е. препарат может в определенных условиях сам провоцировать нарушения сердечного ритма; диспепсические расстройства (анорек-

сия — потеря аппетита, тошнота, диарея); нарушение зрения за счет наличия в спектре фармакологической активности хи-нидина М-холиноблокирующего (атропиноподобного) действия; цинхонизм (интоксикация хинидином): шум в ушах, нечеткость зрения, нарушение слуха; тромбоцитопения; гепатотоксичность. *Пр о т и в о п о Казани я.* АВ-блокада II и III степени; тяжелая степень НК; острый инфаркт миокарда; интоксикация сердечными гликозидами; идиосинкразия к хинидину; тяжелые поражения печени.

Новокаинамид

По механизму действия близок к хинидину. *Фармакокинетика.* При приеме per os: биодоступность — 85—95 %; начало действия — через 30—45 мин, максимальный эффект — через 1—1,5 ч, продолжительность действия — до 4 ч. При в/в введении: начало действия — через 30—60 с, максимальный эффект — через 5—15 мин, продолжительность действия — до 2 ч. Метаболизируется в печени. Выделяется с мочой. Скорость ацетилирования новокаиамида неодинакова у различных пациентов. У 25 % пациентов, медленно ацетилирующих препарат, возможна выработка антинуклеиновых антител и развитие волчаночноподобного синдрома.

Показания к применению. Профилактика и купирование пароксизмов мерцания и трепетания предсердий. В отношении мерцательной аритмии менее эффективен, чем хинидин; купирование приступов желудочковой тахикардии и желудочковых нарушений ритма в острую стадию инфаркта миокарда, в том числе у пациентов, у которых лидокаин был неэффективен; лечение суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии. *П о б о ч н о е действие.* Резкое падение АД вплоть до коллапса (при быстром в/в введении). Для профилактики падения АД можно в одном шприце с новокаинамидом вводить 0,2—0,3 мл 1 %-го раствора адреномиметика мезатона. Развитие НК; общая слабость, головная боль, бессонница, возбудимость; диспепсические расстройства (тошнота, рвота, диарея). При в/в введении возможны явления токсического воздействия на ЦНС — головокружение, потемнение в глазах, судороги, пощипывание языка, горечь во рту; синдром красной волчанки; проаритмическое действие — препарат в некоторых случаях сам может провоцировать развитие нарушений ритма сердца; артралгии (боли в суставах), миалгии (боли в мышцах); тромбоцитопения; агранулоцитоз (резкое уменьшение в крови количества зернистых лейкоцитов — базофилов, ней-трофилов, эозинофилов).

Пр о т и в о п о Казани я. Гиперчувствительность к препарату и новокаину; АВ-блокада III степени; гипокалиемия; кардиогенный шок; гипотония; миастения; тяжелые формы сердечной и почечной недостаточности.

-ЩЦБПХ «ОТОН ЭМОНЯ ХНЬЩОШХ ХОЕНRd КЖТЭКЭЦ ^МСНВХdМ ОП ТО)
30HRBqTЗТНВ ТЭБШНуку RNMBqNnOENR W4W MOMOqRHNO О ЗОТНЭ
-Таг тэвтэшу N аозакупмы эынэдэаодп (мвхнодудэж х fiNRqaoRaqn TSBSNPNRSSY
i3NH3R33oqn (oiNRqooRaqn х асшюдукэж то) soHRBqroq -апэтиндопод N
хыаолродупэж дощэл йкшқэтхБқфэқ йинянтхэффе -оqTsq N мвт эош1ВДТэтнв
хвх TQRRRSMBE ;йэтул хNniRRoaоqn хин
-ЕДЭО MRTyn МыЦiRDOaoqП MidHdR3TNHR0IT0R ОП 3NH3R330qn SOHRBqi
-BRQo MORNMВHNBXOSOH N MOHNRNHNX э omH3HS6qo on TBqBnsqll .вл
N мэыатэйэд MidHnoqTOHN MidHdRQTBnNqTO MidHHSXBqida ээпод тэвд
.idqYTxуqTO 3idH8NTXB3qoHNROX-М TayqN^OKd *цэм* йэиыкод а
—OV — атэонпутэодопп :go wq эмэщп Nqll .йлигаанаяояйм^^оФ
— тхэффе йышпвмгохвм sNNM Od—0J Eaqsр — RN3тэйэд ORBFBN ;^ £8 -эдэаа a\а
nqll .F V—Z — мютэйэд dtэондRЭТNЖRодоqp p £ caqар
— тхэффе NidHdRBMNo^BM <hnm £—I eaqар — RNSTONSR ORBPBN :NNH
-Т3YqNjNR09BT3M .P Z~£ RN3T0U3R dT0OHdR3T№KROROqn iHNM Z ESqSF
.НОРОМ э R0TNR03Td9 .ЫНЭРЭП а RO
3NH630qNTTYX N BXNTXBRI«f)Oqn .0\UH9H3NIW(\K Я R.UHUJ»^0IV
-sqT Nqn он {ftNMTNqBNXBT XId3oxFO\YRЭж N xidHqRRYXNqTHaaBqnyo -хе
йоаомродукэж SNHSFSR ;нзайтхэффе опвм йNдқээдэqp иннвтэл
ВЦДқЭЭ BMTNq йЫНЭИГОДВH 3NH3F3R N BXNTXБRNфOqП ;NNROTONDBqTO
.W4W SMOqRHNO Nqn -NMTNqBoqn
;RNHOTonNi \\\ эытыаевЧ .э»гаэб6 aovivoUoTV -оqn тэжом мвэ xRBFYRO
хыцОТОХЭН а TBqsnsqn .э.т (эизтэйэд ЭОЯОЗР -вн <yTq oa атэохуэ ;вндқээ BMTNq
йиннэшздын 3NTN3EBq dTBaoqNHoа -твЕ <RNH3R3BR OTOHEBRTNqTyHa
эинэшизоп cNNHBROMOXxB aNHsmуq ;(aoqoTnaN3qoHNROX-М ыдююдд тэрэ вЕ)
RNHBMoynoNSPOM SNHSHRYQ .(RsQBHR cBToaq cвтоншот) RNHORSR
ЭНХЭЭРНЗПЭПЭИД -YBRT ;ыЕэдэж ftoHdRSTBTORSqn вмонэдА
.лийй£йЛопо?»игао^1\ ;инэпэтэ III N II BRB>IOR5-9A ^тЭОНРОТВТЭОДЭН RBHFSRqao
;вмом NTOO5BRO MoqjnTNO ;1XG вн T—Q BRBsqаTHN RNHSHNRRY MoqRHNO
.BREY OTaaoоYHNO

вээвин 91 ватодэцэ эыннэатэцвиэг. энЛОЭРИМТЫЯВЫТНА

<hNT3RNOX3M <HNBXORNr ROTROONTO idniiYqT йоте MBTBqBnsqn X
.qR N* HNB>I3MOqNn
N0HdR3TNPВHJ3H 3 B03BRX OTOTC IdTBqBTISqn 9NX03FNMTNqBNTHA
отэр yKNO а ..XOTSRX HRBHVBX 3id33NqTBH эышгоыд TOiYqNXORd *цэи*
ОХБНДО ,RN3T0N3R BRBNUH3TOII 0 уевф BH TOIRNR3 ЭН NXOSFNTXBqn
yEBф OIYqOTa 03 ^X ЗОНОЙ ХОТ fldHHBq5M3M3H6qT T0IB3NFNR33Y NHO
йынзитхэффе TOiB3NFBqoxY мымвэ мэт ,(0J .ONq) NNHBENqRRonsq -
BR,N3XNR тзузтэдоэопэ ддэқэро 01030 з отф ^ONqsn йЙднқэтхвқфэқ
.YIjн3-31 MENHBX3M ТЗYqNXOR5.3.T ,RNH3RX<Y5J03 NNHRRYXqNHSq NNU
idTBqBnaqn отф емот о эыннвд ROTCHSMN RMaqs 33UJROTOBH а охвндО
-ЫМЭШИИ 3 OXdROT OH JdRBHVBX 3Id33NqTBH N TCHYqNXORd Idnnyqi NOTE
ээдоднвн NHO ототе YRNO 9 .ыцшим ftoHPaRqao хвхTSRX xidHHBaoqNE

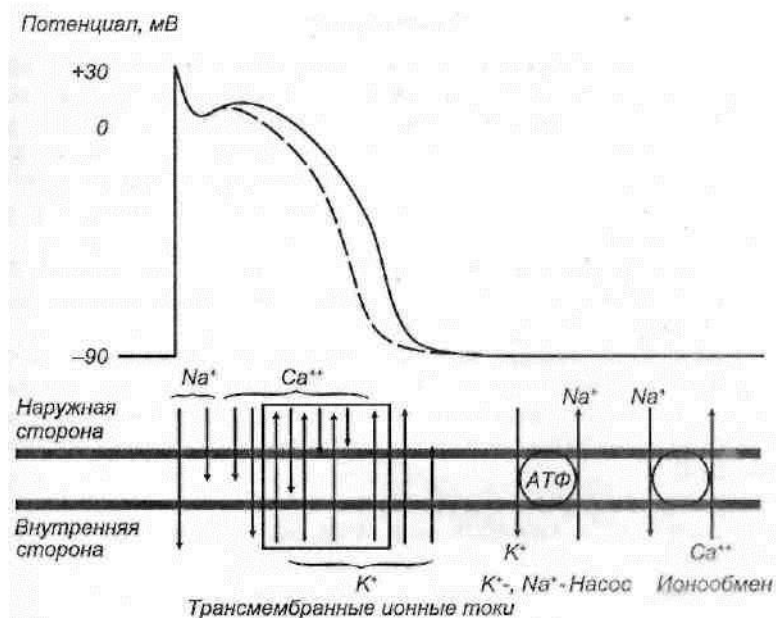


Рис. 20. Особенности влияния антиаритмиков IB класса на потенциал действия сердечной клетки:
 ----- — нормальный потенциал действия; ————— изменение формы потенциала действия под влиянием антиаритмиков IB класса

эффективны при нарушениях сердечного ритма, возникающих в острую фазу инфаркта миокарда.

Так как в предсердиях потенциал действия несколько короче, чем в желудочках, препараты этого класса в основном эффективны лишь в отношении желудочковых нарушений ритма сердца.

К преимуществам антиаритмиков IB класса следует отнести то, что они существенно не угнетают сократимость миокарда и практически не обладают проаритмическим действием.

На ЭКГ под влиянием препаратов этой группы укорачивается интервал Q—T (рис. 21).

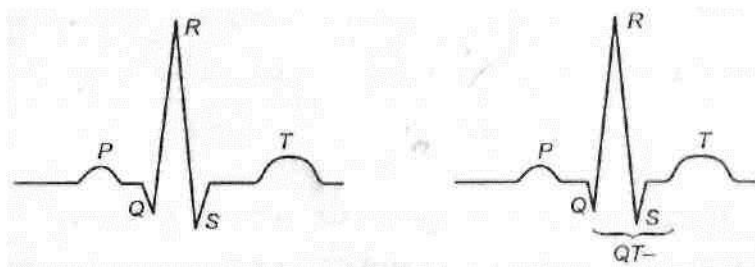


Рис. 21. Особенности влияния антиаритмиков IB класса на ЭКГ

Лидокаин

Фармакокинетика. При в/в введении: начало действия — через 10—30 с, максимальный эффект — через 45—90 с, продолжительность действия после окончания инфузии — 10—20 мин. При в/м введении: начало действия — через 3—5 мин, максимальный эффект — через 30 мин, продолжительность действия — 3—4 ч. Метаболизируется в печени, выводится с мочой. Связь с белками плазмы — 50—80 %.

Показания к применению. Желудочковая экстрасистолия; пароксизмальная желудочковая тахикардия; профилактика фибрилляции желудочков при ОИМ.

Побочное действие. Артериальная гипотония (препарат может оказывать блокирующее влияние на ганглии симпатической нервной системы); токсическое влияние на ЦНС — судороги, снижение слуха, онемение языка, чувство опьянения, парестезии, беспокойство.

Противопоказания. Резкая брадикардия (если не установлен кардиостимулятор); синдром слабости синусового узла; АВ-блокада III степени.

Мексилетин

Фармакокинетика. При приеме per os: биодоступность — 90%; начало действия — через 45—60 мин, максимальный эффект — через 3—6 ч, продолжительность действия 8—16 ч. При в/в введении: начало действия — через 1—3 мин, максимальный эффект — через 5—15 мин, продолжительность действия 2—8 ч. Метаболизируется в печени, выводится с мочой. **Показания к применению.** Профилактика и лечение желудочковой экстрасистолии и тахикардии; состояние после фибрилляции сердца для профилактики рецидивов фибрилляции и злокачественных нарушений ритма.

Побочное действие. Артериальная гипотония (редко); брадикардия (редко); проаритмическое действие, т.е. препарат может в определенных условиях сам провоцировать нарушения сердечного ритма; диспепсические явления (тошнота, рвота); токсическое воздействие на ЦНС — беспокойство, тремор (дрожание конечностей), головокружение, нистагм (быстрые произвольные движение глазных яблок); лейкопения, тромбоцитопения. **Противопоказания.** Гипотония; брадикардия (менее 50 уд./мин); АВ-блокада II—III степени; кардиогенный шок; выраженная НК; синдром слабости синусового узла; идиосинкразия к местным анестетикам; эпилепсия; лактация; беременность.

Антиаритмические лекарственные средства 1С класса

К препаратам этого класса относятся аллапинин, боннекор, пропафенон, этацин и др.

Препараты этой группы влияют только на фазу деполяризации сердечных клеток — блокируют быстрые натриевые каналы и таким образом препятствует входу ионов Na^+ в клетку, что ведет к уменьшению скорости деполяризации. На трансмембранный ток ионов K^+ препараты этого класса не влияют и, следовательно, не изменяют скорость реполяризации (рис. 22).

Некоторые препараты этой группы имеют более сложный механизм действия: например, пропafenон, помимо мембраностабилизирующей активности, обладает (3-адреноблокирующими свойствами, а боннекор — способностью блокировать медленные потенциалзависимые кальциевые каналы.

Препараты 1С класса понижают сократимость сердечной мышцы и оказывают гипотензивное действие. Кроме того, большинство из них обладает проаритмической активностью. Поэтому при лечении пациентов антиаритмиками 1С класса необходимо постоянно проводить контроль ЭКГ и в тех случаях, когда под влиянием препарата интервал QT уширяется более чем на 20 % по сравнению с исходной величиной, терапию этим антиаритмическим ЛС следует прекратить.

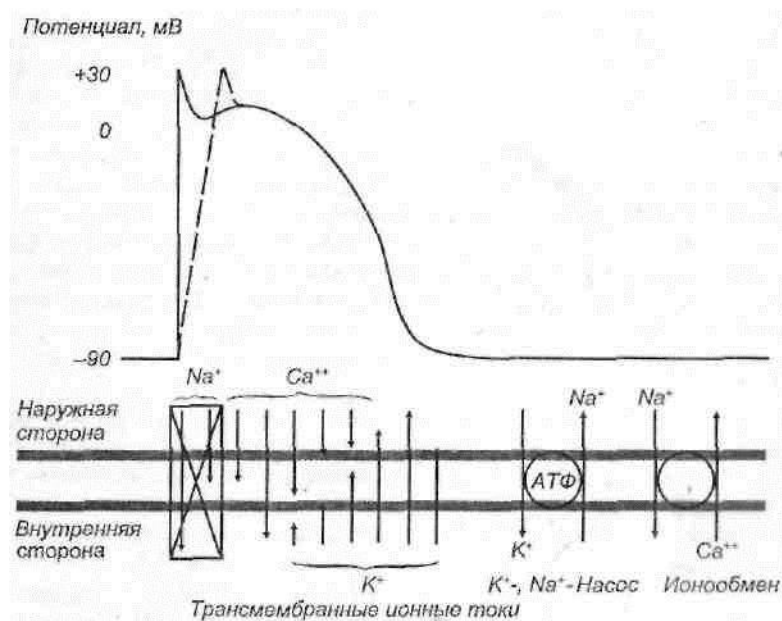


Рис. 22. Особенности влияния антиаритмиков 1С класса на потенциал действия сердечной клетки:

————— — нормальный потенциал действия, ----- изменение формы потенциала действия под влиянием антиаритмиков 1С класса; перечеркнутые стрелки — блокированные антиаритмиками 1С класса ионные токи

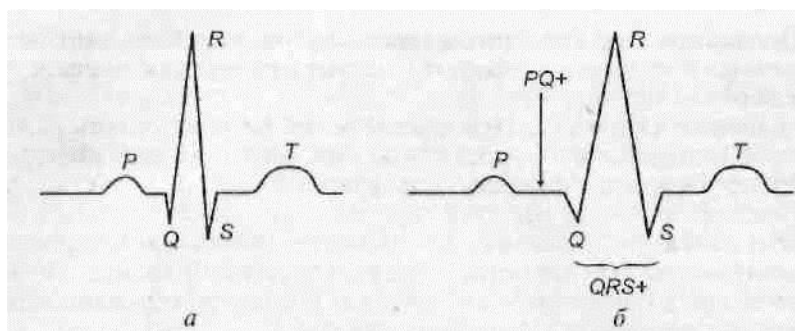


Рис. 23. Особенности влияния антиаритмиков 1С класса на ЭКГ:
а — до приема препарата; б — после приема препарата

При приеме антиаритмических ЛС 1С класса в средних терапевтических дозах на ЭКГ отмечают увеличение длительности интервала PQ и уширение комплекса QRS, в то время как длительность интервала QT остается почти неизменной (рис. 23).

Ллапинин

Фармакокинетика. При приеме per os: биодоступность — 38—40 %; начало действия — через 30—60 мин, максимальный эффект — через 4—5 ч, продолжительность действия 8 ч. При в/в введении: начало действия — через 20—40 мин, максимальный эффект — через 1,5—2 ч, продолжительность действия 6—8 ч. Метаболизируется в печени, выводится с мочой. В связи с тем, что даже при в/в введении максимальный эффект достигается только через 1,5—2 ч, в ургентной терапии аритмий аллапинин не используется. **Показания к применению.** Купирование пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии, в том числе и при синдроме WPW; профилактика и купирование пароксизмов мерцания и трепетания предсердий; лечение наджелудочковой и желудочковой экстрасистолы, в том числе и у пациентов с острым инфарктом миокарда.

Побочное действие. Замедление внутрижелудочковой проводимости; синусовая тахикардия; проаритмическое действие, т.е. препарат может в определенных условиях сам провоцировать нарушения сердечного ритма; токсическое воздействие на ЦНС — головная боль, головокружение, диплопия (нарушение зрения, при котором рассматриваемый объект удваивается). **Противопоказания.** АВ-блокада II и III степени; тяжелая печеночная и почечная недостаточность; тяжелые формы НК; при беременности можно использовать только по жизненным показаниям.

Боннекор

Особенностью механизма действия боннекора является то, что помимо свойств антиаритмика 1С класса, он обладает способно-

стью блокировать медленные трансмембранные Ca^{++} каналы и, тем самым, проявляет свойства антиаритмических препаратов IV класса.

Фармакокинетика. При приеме per os: биодоступность — 30—40 %; начало действия — через 40—60 мин, максимальный эффект — через 1,5—2 ч, продолжительность действия 6—8—12 ч. Метаболизируется в печени, выводится с мочой.

Показания к применению. Лечение наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии; профилактика пароксизмов мерцания и трепетания предсердий; купирование пароксизмальной суправентрикулярной и желудочковой тахикардии, в том числе у пациентов с острым инфарктом миокарда.

Побочное действие. Ощущение жара, головокружение, парестезии; при приеме per os — сухость во рту, онемение слизистой оболочки полости рта, запоры, аллергические реакции.

Противопоказания. Замедление синоатриальной, атрио-вентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости; сердечная недостаточность; нарушения функции почек. В/в препарат нельзя вводить при бронхиальной астме. Боннекор нельзя комбинировать с сердечными гликозидами.

7.5.3. Антиаритмические лекарственные средства II класса

К β -адреноблокаторам, обладающим антиаритмической активностью, относятся: атенолол, ацебуталол, окспренолол, пиндолол, пропранолол и другие.

Эффективность (3-адреноблокаторов при нарушении сердечного ритма обусловлена их способностью подавлять аритмогенные эффекты катехоламинов.

Отличительной особенностью действия 3-адреноблокаторов является их способность статистически достоверно уменьшать частоту случаев внезапной сердечной смерти у пациентов, страдающих разнообразными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Такой эффект β -адреноблокаторов, по-видимому, связан с их способностью предотвращать развитие злокачественных нарушений сердечного ритма у этой категории пациентов.

Антиаритмическое действие β -адреноблокаторов во многом обусловлено изменением фазы 4 потенциала действия, особенно пейсмекерных клеток. Они тормозят их аритмогенную активность путем уменьшения скорости спонтанной диастолической деполяризации. Кроме того, имеются данные, что β -адреноблокаторы могут блокировать медленные потенциалзависимые кальциевые каналы. Подробно особенности фармакологии, побочное действие и противопоказания к применению β -адреноблокаторов изложены на стр. 130—139.

На ЭКГ β -адреноблокаторы вызывают умеренное увеличение продолжительности интервала PQ (рис. 24).

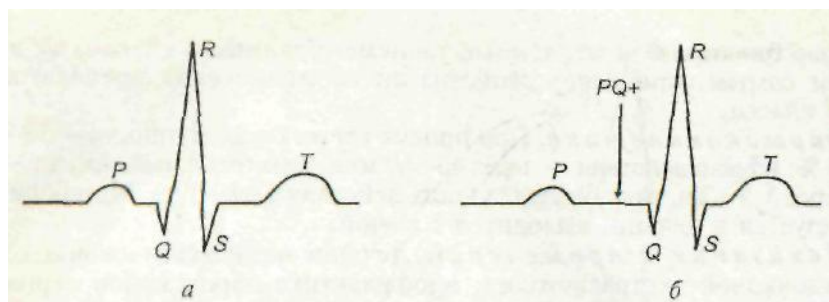


Рис. 24. Особенности влияния антиаритмиков II класса на ЭКГ:
а — до введения препарата; б — после введения препарата

По Казани я к применению. Профилактика и лечение наджелудочковых аритмий и экстрасистолии (купирование и профилактика мерцания и трепетания предсердий, пароксизмов суправентрикулярной тахикардии и тахиаритмии). Профилактика фибрилляции желудочков сердца в острую фазу инфаркта миокарда. Для уменьшения (профилактики и купирования) частоты сердечных сокращений при физических и психоэмоциональных нагрузках. Профилактика и лечение нарушений ритма сердца при гипертиреозе (повышенной функции щитовидной железы, проявляющейся увеличением ее объема и повышением основного обмена), так как (3-адрено-блокаторы препятствуют переходу тироксина в трийодтиронин.

7.5.4. Антиаритмические лекарственные средства III класса или антиаритмические лекарственные средства, удлиняющие потенциал действия

К препаратам этого класса относятся амиодарон, бретилий, соталол.

Антиаритмические препараты III класса имеют достаточно сложный механизм действия и значительно отличаются друг от друга по своей химической структуре, однако всех их объединяет способность блокировать калиевые трансмембранные ионные каналы и, тем самым, угнетать выход ионов K^+ из клеток миокарда. Электрофизиологически это приводит к удлинению фазы реполяризации (рис. 25) и, следовательно, увеличению времени рефрактерного периода кардиомиоцитов.

На ЭКГ препараты этого класса вызывают увеличение продолжительности интервала QT (рис. 26).

Амиодарон

Препарат угнетает автоматизм, возбудимость и проводимость кардиомиоцитов. Амиодарон удлиняет рефрактерный период в сократительных клетках предсердий, желудочков, атриовентрикулярного узла, пучка Гиса и волокон Пуркинье, вследствие это-

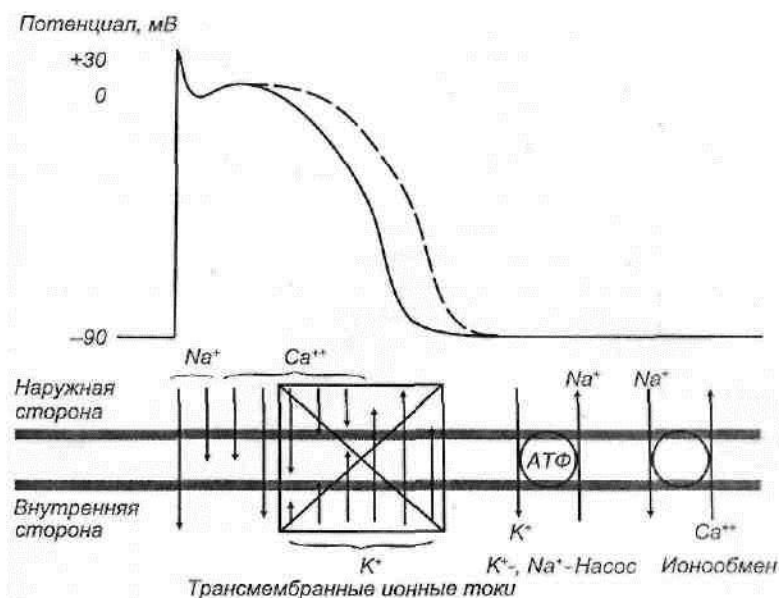


Рис. 25. Особенности влияния антиаритмиков III класса на потенциал действия сердечной клетки:

————— — нормальный потенциал действия; - - - - - — изменение формы потенциала действия под влиянием антиаритмиков III класса; перечеркнутые стрелки — блокированные антиаритмиками III класса ионные токи

го он эффективен как при наджелудочковых, так и желудочковых нарушениях сердечного ритма. Однако чувствительность кардиомиоцитов предсердий к амиодарону выше, чем кардиомиоцитов желудочков, поэтому при суправентрикулярных нарушениях ритма он более эффективен. Помимо этого амиодарон обладает способностью в определенной мере блокировать медленные трансмембранные кальциевые каналы в гладких мышцах коронарных сосудов, т.е. оказывает каронаролитическое действие.

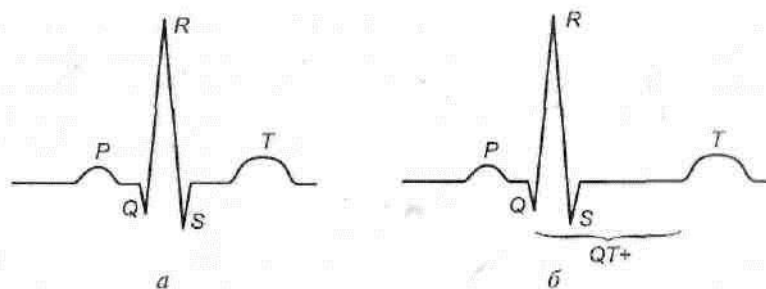


Рис. 26. Особенности влияния антиаритмиков III класса на ЭКГ:
а — до введения препарата; б — после введения препарата

Амиодарон, также как и β -адреноблокаторы, эффективен в отношении злокачественных желудочковых тахикардий и тахикардий, и тем самым понижает частоту развития случаев внезапной сердечной смерти.

К его положительным фармакологическим эффектам можно отнести и то, что препарат понижает потребность сердца в кислороде и увеличивает содержание в миокарде субстратов, необходимых для энергообеспечения сократительной деятельности сердца, например, гликогена и креатинфосфата. Способность амиодарона повышать энергетические ресурсы сократительных кардиомиоцитов позволяет назначать его пациентам с застойной сердечной недостаточностью, развившейся на фоне не только ишемической болезни сердца, но и дилатационной кардиомиопатии, а наличие в спектре фармакологического действия β -адреноблокирующей активности позволяет эффективно его использовать для лечения нарушений сердечного ритма у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией.

Фармакокинетика. При приеме per os: биодоступность — 40—50 %; начало действия — через 1—4 ч, максимальный эффект — через 7—8 ч, продолжительность действия — более 24 ч. Метаболизируется в печени, выводится с желчью. Возможно развитие феномена печеночно-кишечной рециркуляции. Связь с белками плазмы крови 96 %. Накапливается в жировой ткани, печени, почках, миокарде, при этом его концентрация в жирах может быть в 300 раз выше, чем в плазме крови. Существуют данные и о том, что для достижения антиаритмического эффекта его концентрация в миокарде должна быть в 100 раз выше, чем в плазме крови. Стойкий терапевтический эффект достигается на 3—5 день от момента начала постоянного приема. После прекращения приема препарата эффект сохраняется от 3—5 дней до 4 недель. Из организма выводится до 40 дней.

Показания к применению. Профилактика и купирование пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, мерцания и трепетания предсердий; лечение нарушений сердечного ритма при синдроме WPW; лечение наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, *резистентных* (устойчивых) к действию других антиаритмических ЛС; профилактика желудочковой тахикардии и тахикардии; парасистолы (одновременное функционирование в сердце двух или нескольких конкурирующих между собой очагов автоматизма, каждый из которых генерирует импульсы собственной частоты); стенокардия напряжения; гипертоническая болезнь. *По побочное действие.* Токсическое влияние на ЦНС (парестезии, тремор, атаксия, головные боли, ночные кошмары); проаритмическое действие, т.е. препарат может в определенных условиях сам провоцировать нарушения сердечного ритма; микроотслойка сетчатки глаза; гипо- или гипертиреоз — тиреотоксичность обусловлена высоким содержанием йода в препарате; тиреозидоз —

окрашивание роговицы в голубой цвет вследствие того, что содержащийся в молекуле амиодарона йод выделяется слезной жидкостью и накапливается в роговице; брадикардия; АВ-блокада; легочный фиброз, альвеолит, интерстициальная пневмония — при длительном приеме; фотосенсибилизация кожи к солнечным лучам; алопеция (облысение).

Противопоказания. Брадикардия; слабость синусового узла; АВ-блокада; кардиогенный шок; гиперчувствительность к йоду; заболевания щитовидной железы; бронхиальная астма; лактация; беременность.

7.5.5. Антиаритмические лекарственные средства IV класса — антагонисты ионов Ca^{++}

К антиаритмическим ЛС IV класса относятся антагонисты ионов Ca^{++} из группы верапамила и, в меньшей степени, дилтиазема.

Препараты этой группы блокируют трансмембранный вход ионов Ca^{++} в клетки, в частности, уменьшают содержание свободных ионов Ca^{++} в проводящих кардиомиоцитах, чем и объясняется их антиаритмическое действие. Антагонисты ионов Ca^{++} подавляют автоматизм и проводимость в синоатриальном и атриовентрикулярных узлах, а также в очагах эктопического (аномального) возбуждения за счет блокирования медленных Ca^{++} каналов мембран кардиомиоцитов, благодаря чему происходит уменьшение максимальной скорости быстрой деполяризации; на проводящую систему желудочков и сократительные кардиомиоциты влияют мало. Понижение автоматизма под влиянием антагонистов ионов Ca^{++} связано с их способностью подавлять трансмембранный ток ионов Ca^{++} в 4 фазу потенциала действия в клетках синоатриального и атриовентрикулярных узлов.

На ЭКГ антиаритмики этого класса вызывают увеличение продолжительности интервала PQ (рис. 27).

Подробно фармакология, побочное действие и противопоказания к применению антагонистов ионов Ca^{++} изложены ранее (см. стр. 125—129).

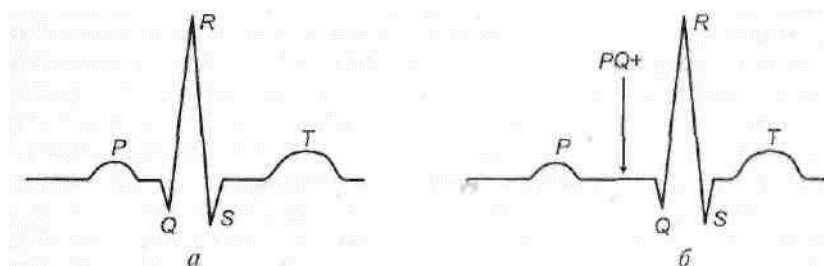


Рис. 27. Особенности влияния антиаритмиков II класса на ЭКГ:

a — до введения препарата; *б* — после введения препарата

Показания к применению. Антагонисты ионов Ca^{++} как антиаритмические ЛС применяются: для лечения предсердной экстрасистолии, профилактики пароксизмов наджелудочковой тахикардии, купирования суправентрикулярных тахикардий различного генеза и для урежения частоты сокращений желудочков при мерцании и трепетании предсердий. При желудочковых нарушениях ритма антагонисты ионов Ca^{++} малоэффективны.

7.6. Тактика фармакотерапии нарушений сердечного ритма

Фармакотерапия нарушений сердечного ритма является одной из наиболее сложных проблем современной кардиологии.

Необходимо понимать, что нарушения ритмической активности сердца не всегда возникают вследствие заболевания сердца, а во многих случаях могут быть проявлением аномальной функции вегетативной нервной системы, нарушений электролитного обмена, следствием рефлекторных воздействий, заболеваний других органов (например, тахикардия и мерцательная аритмия при тиреотоксикозе), побочным действием ЛС, в том числе антиаритмических препаратов, и т.д.

Поэтому, если в основе нарушений сердечного ритма не лежат нарушения автоматизма, проводимости и/или возбудимости миокарда, то проведение патогенетической терапии заболевания, приводящего к развитию аритмий, во многих случаях позволяет восстановить ритмическую активность сердца без применения антиаритмических ЛС.

Например, если нарушения ритмической активности сердца вызваны тиреотоксикозом или активным воспалительным процессом в сердечной мышце (миокардит), то терапия должна быть направлена на основное заболевание, т.е. лечение тиреотоксикоза или миокардита. При эффективном лечении основного заболевания сердечный ритм, как правило, восстанавливается самостоятельно без применения антиаритмических ЛС. Более того, лечение антиаритмическими препаратами мерцательной аритмии у пациентов с НК, без активной фармакотерапии основного заболевания, редко бывает успешным, но даже в тех случаях, когда эффект достигается, он бывает нестойким и кратковременным.

Помимо этого, следует хорошо помнить, что во многих случаях, когда аритмии вызваны нарушением автоматизма, проводимости и/или возбудимости сердечной мышцы, нет необходимости назначать какое-либо ЛС, в том числе антиаритмические препараты. Особенно это касается бессимптомно протекающих нарушений сердечного ритма у пациентов с нормальными показателями гемодинамики и высокой толерантностью к физическим нагрузкам. Как правило, если у пациентов с нарушениями ритма

сердца гемодинамические показатели в пределах нормы, а существенная патология сердца отсутствует, то антиаритмическая терапия не проводится в случаях:

- синусовой аритмии;
- синусовой брадикардии;
- миграции водителя ритма;
- редких одиночных поздних экстрасистол;
- медленного эктопического ритма.

Тактика лечения пациентов с нарушениями сердечного ритма, безусловно, определяется их прогностическим значением. Однако необходимо еще раз подчеркнуть, что перед назначением антиаритмических ЛС в каждом конкретном случае врачу необходимо ответить на вопрос, в какой мере риск применения антиаритмиков меньше, чем потенциальный риск самой аритмии для данного больного.

Принципиальные подходы к фармакотерапии наджелудочковых нарушений ритма сердца

Синусовая брадикардия. При ЧСС 60—55—51 уд./мин, отсутствии гемодинамических нарушений и патологии сердечной мышцы фармакотерапия, как правило, не проводится.

При ЧСС менее 50 уд./мин уточняют причину, вызвавшую брадикардию. При выраженной брадикардии и наличии клинической симптоматики в/в медленно вводят 0,5—1,0 мл 0,1 %-го раствора атропина. Больного госпитализируют для уточнения причин, вызвавших брадикардию, и решения вопроса об имплантации кардиостимулятора.

При отсутствии противопоказаний (например, ИБС) в/в медленно вместо атропина можно ввести раствор изопроterenола со скоростью 1—2 мкг/мин, предварительно растворив препарат в 5 %-м растворе глюкозы.

Синусовая тахикардия. При ЧСС 100—120—130 уд./мин, без нарушений гемодинамики и сопутствующей патологии, как правило, рекомендуют исключить факторы риска (крепкий кофе, чай, алкоголь, курение и т.д.). При необходимости назначают седативную терапию. В случае наличия сопутствующей патологии лечат основное заболевание.

При более высоких цифрах ЧСС и в случае наличия клинической симптоматики рационально использовать β -адреноблокаторы, например, пропранолол по 10—40 мг 3 раза в сутки *per os* или атенолол по 25—50 мг 1 раз в сутки *per os*, или антагонисты ионов Ca^{++} группы верапамила, например, финоптин по 20—40 мг 3 раза в сутки *per os*.

К в/в введению препаратов для купирования синусовой тахикардии прибегают редко. В этих случаях в/в медленно, дробно (с интервалом 3—5 мин) вводят по 1 мг пропранолола (обзидана).

Наджелудочковая (суправентрикулярная) экстрасистолия. При редкой наджелудочковой экстрасистолии без клинического проявления и наличия сопутствующей патологии фармакотерапия не проводится. Рекомендуют исключить факторы риска (крепкий чай, кофе, курение, алкоголь). В ряде случаев показаны седативные ЛС и/или валокордин по 40—50 капель per os.

Однако в тех случаях, когда выявлены частые наджелудочковые экстрасистолы, протекающие с явными нарушениями самочувствия и/или в случаях, когда эти экстрасистолы являются пусковым механизмом для развития пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, прибегают к ее фармакотерапевтическому лечению. Обычно начинают с назначения per os среднетерапевтических доз антиаритмиков IA класса (например, хинидин, дизопирамид, новокаинамид) или антиаритмиков IC класса (например, пропафенон, этацизин). Останавливаются на ЛС, эффективно купирующем нарушения ритма без проявления сопутствующих побочных эффектов. В случае неэффективности антиаритмиков I класса возможно назначение per os в среднетерапевтических дозах антагонистов ионов Ca^{++} из группы верапамила, а у пациентов с гиперактивностью симпатoadренальной системы рационально назначение (3-адреноблокаторов per os в малых дозах, например, пропранолола по 10—20 мг 1—2 раза в сутки. Во избежание проаритмического действия используемых антиаритмиков при лечении наджелудочковой экстрасистолии необходимо стремиться к подбору минимальных эффективных доз антиаритмических ЛС и по возможности ограничить продолжительность лечения.

Наджелудочковая (суправентрикулярная) пароксизмальная тахикардия. Наджелудочковая пароксизмальная тахикардия может возникать в результате психоэмоционального или физического перенапряжения, развиваться в случае патологически протекающей беременности или климакса, злоупотреблений кофе, никотином, алкоголем и т.д. В этих случаях купирование пароксизмальной тахикардии, как правило, начинают с немедикаментозных попыток повысить активность парасимпатической нервной системы (задержка дыхания, давление на глазные яблоки, проглатывание и/или прижатие кусочка льда к коже, приседания и т.д.).

У пациентов, у которых пароксизмальная наджелудочковая тахикардия развивается на фоне острого инфаркта миокарда (ОИМ), ишемической болезни сердца (ИБС), постинфарктного коронарокардиосклероза, инсульта, дисциркуляторной энцефалопатии, НК I—III и другой тяжелой сопутствующей патологии, а также в тех случаях, когда ЧСС выше 200—210 уд./мин, прибегают к в/в введению антиаритмических ЛС. Как правило, в/в медленно (в течение 3—5 мин) вводят антиаритмик IA класса новокаинамид (10 мл 10 %-го раствора разводят в 10 мл изотонического раствора хлорида натрия) или антагонисты ионов Ca^{++} из группы верапамила, например, изоптин (5—10 мг без разведения или в 5 мл изото-

нического раствора хлорида натрия быстро за 60—90 с). Возможно струйное в/в введение (за 2—10 с) 10 мг АТФ (аденозина) в виде 1 %-го раствора, а затем тут же в/в ввести 20 мл физиологического раствора. В случае отсутствия эффекта инъекцию АТФ можно повторить через 1—2 мин. При рефрактерности к вышеперечисленным антиаритмическим препаратам в/в без разведения в течение 5—10 мин вводят 300—450 мг (2—3 ампулы) антиаритмика III класса амиодарона.

Для лечения пациентов, у которых пароксизмальная наджелудочковая тахикардия развилась на фоне НК, рационально использовать сердечные гликозиды, например строфантин (в/в медленно в течение 5—10 мин 0,5—1,0 мл 0,025 %-го раствора в 10—20 мл изотонического раствора хлорида натрия) или аналогичное количество 0,025 %-го раствора дигоксина. Следует отметить, что у пациентов без явлений сердечной недостаточности сердечные гликозиды при этой патологии неэффективны.

В тех случаях, когда приступ наджелудочковой тахикардии сопровождается снижением АД ниже 100/70 мм рт. ст., фармакотерапию начинают с в/в введения поляризующей смеси (см. стр. 60) с параллельной инфузией адреномиметиков, например, мезато-на, для стабилизации АД. Из антиаритмических препаратов предпочтение отдают аденозину, верапамилу или новокаинамиду.

Для профилактики пароксизмов наджелудочковой тахикардии, как правило, используют прием *per os* тех антиаритмических ЛС, которыми был купирован пароксизм. Дозу антиаритмических ЛС подбирают индивидуально. Однако необходимо понимать, что длительная терапия антиаритмическими препаратами с профилактической целью сама по себе небезопасна.

Мерцательная аритмия. Мерцательная аритмия является одной из наиболее распространенных форм нарушений сердечного ритма. Различают постоянную и пароксизмальную форму мерцательной аритмии.

Пациенты с бради- и нормосистолической формами мерцательной аритмии (частота сокращений желудочков 50—60—90 уд./мин) без явлений сердечной недостаточности, как правило, в лечении антиаритмическими препаратами не нуждаются. Однако необходимо помнить, что этой категории пациентов показана длительная антикоагулянтная терапия.

Лечение тахисистолической формы мерцательной аритмии проводят сердечными гликозидами (например, дигоксином или дигитоксидом) по стандартным схемам (см. стр. 271). В тех случаях, когда терапией сердечными гликозидами не удастся достичь желаемого уменьшения числа сокращений желудочков сердца, рекомендуется дополнительное назначение в малых дозах β -адреноблокаторов (например, пропранолола по 10—40 мг 2—3 раза в сутки *per os*). Комбинация сердечных гликозидов с антагонистами ионов Ca^{++} группы верапамила нерациональна, так как воз-

можно резкое повышение концентрации сердечных гликозидов в плазме крови и, следовательно, увеличение риска развития гликозидной интоксикации.

Однако в последнее время показания к применению сердечных гликозидов для лечения мерцательной аритмии значительно сузились. Это во многом обусловлено тем, что препараты этой группы у пациентов с постоянной формой мерцательной аритмии не в состоянии обеспечить адекватный контроль ЧСС при физической и психоэмоциональной нагрузке. Поэтому в настоящее время при отсутствии противопоказаний широко используют антагонисты ионов Ca^{++} группы верапамила (например, финоптин — 80—120 мг/сутки *per os*) и β -адреноблокаторы в малых дозах.

Для купирования тахисистолических приступов мерцательной аритмии обычно в/в медленно, за 3—5 мин, вводят 10 мл 10 %-го раствора новокаинамида, предварительно растворив его в 10 мл изотонического раствора хлорида натрия, или антагонисты ионов Ca^{++} группы верапамила (например, изоптин 5—10 мг в/в быстро — за 60—90 с, без разведения). Пациентам, страдающим НК, показано в/в введение сердечных гликозидов, как правило, 1 мл 0,025 %-го раствора дигоксина в/в медленно, в течение 5—10 мин, растворив его в 20 мл панангина. В случае неэффективности лечения можно в/в в течение 5—7 мин ввести 300—450 мг амиодарона (без разведения). В случае отсутствия положительных результатов медикаментозной терапии проводят электрическую кардиоверсию с обязательным последующим назначением *per os* антиаритмического ЛС IA класса хинидина.

Пациентам, у которых приступ мерцательной тахикардии продолжается более 3 недель, обычно назначают сердечные гликозиды, например, дигоксин, по 0,025 мг 2—3 раза в день *per os* в зависимости от частоты сокращений *желудочков*. Допустимо комбинированное применение сердечных гликозидов и малых доз β -адреноблокаторов, например, пропранолола по 10—40 мг 3 раза в сутки *per os*.

Трепетание предсердий. Трепетание предсердий относительно редко встречающееся нарушение ритма сердца. Как правило, в основе этого патологического процесса лежит механизм *re-entry*. Трепетание предсердий всегда сопровождается частичной функциональной АВ-блокадой.

Выделяют трепетание предсердий I типа, когда частота сокращений предсердий (частота *F*) составляет 240—339 в 1 мин и II типа при частоте сокращений предсердий (частоте *F*) 340—440 в 1 мин.

Трепетание предсердий может быть постоянным или пароксизмальным.

При I типе трепетания предсердий обычно назначают хинидин, дозу подбирают строго индивидуально. Возможная схема лечения: 0,4 г *per os*, затем, если приступ не купирован, по 0,2 г *per os* каждый час до купирования приступа или до достижения суммарной дозы 1 г. В случае отсутствия побочных эффектов доза

хинидина может быть увеличена на 2,0 г. После достижения эффекта переходят на прием поддерживающей дозы 0,2 г 3 раза в сутки per os. Возможна замена хинидина на другой антиаритмик IA класса — новокаинамид или дизопирамид. Дозы этих препаратов подбирают строго индивидуально.

При II типе трепетания предсердий обычно применяют антиаритмик III класса амиодарон или сразу же проводят электрическую кардиоверсию 25—30 Дж.

"1 в случае развития пароксизма трепетания предсердий с частотой сокращений желудочков до 180—200 в 1 мин обычно в/в вводят 1—2 мл 0,025 %-го раствора дигоксина, растворив препарат в 20 мл раствора панангина. Вводят медленно в течение 5—10 мин, в случае необходимости инъекцию повторяют через 2 ч. Возможна замена дигоксина на антиаритмик III класса амиодарон. Амиодарон вводят в/в медленно (5—10 мин) в дозе 300—450 мг (2—3 ампулы) без разведения, затем переходят на прием хинидина per os по 0,2 г каждые 2 ч до полного купирования приступа. Суммарная доза хинидина не должна превышать 1,2 г.

В случае отсутствия эффекта и/или когда частота сокращений желудочков превышает 250 уд./мин, немедленно переходят к электрической кардиоверсии 25—30 Дж.

При длительности пароксизма трепетания более 5 ч на фоне стабильной гемодинамики, т.е. отсутствии показания к экстренной электрической кардиоверсии, возможно назначение следующей схемы лечения: сердечные гликозиды (1 мл 0,025 %-го раствора дигоксина или 1 мл 0,05 %-го раствора строфантина) + 20 мл 4 %-го раствора калия хлорида + 150—200 мл 5 %-го раствора глюкозы в/в медленно 1 раз в сутки. Обычно ежедневное введение этой комбинации ЛС позволяет восстановить синусовый ритм в течение 5—7 дней.

Желудочковая экстрасистолия. Желудочковая экстрасистолия достаточно часто может возникать у людей, не страдающих заболеваниями сердца. Причиной возникновения желудочковой экстрасистолии может быть тяжелая психоэмоциональная перегрузка, злоупотребление никотином, алкоголем, крепким кофе и чаем.

В настоящее время доказано, что желудочковая экстрасистолия у людей, не страдающих органическими заболеваниями сердца, не сопровождается повышением риска смерти и, как правило, не требует систематической терапии. Пациентам рекомендуют нормализовать режим труда и отдыха, отказаться от вредных привычек и т.д. Возможно назначение седативной терапии, настойки боярышника, капель Зеленина и т.д.

В тех случаях, когда желудочковая экстрасистолия у этой категории больных сопровождается ухудшением самочувствия и понижением работоспособности, особенно на фоне повышения активности симпатико-адреналовой системы и/или синусовой тахикардии, пациентам по мере возникновения необходимости и в

виде коротких курсов назначают: антиаритмики IС класса — аллапинин по 25 мг 2—3 раза в сутки *per os* или этализин по 50 мг 1—3 раза в сутки *per os*, или антиаритмик II класса селективный (3,-адреноблокатор атенолол по 50 мг 1—2 раза в сутки *per os*.

При лечении пациентов, у которых желудочковая экстрасистолия развивается на фоне хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, наиболее эффективны: антиаритмик III класса амиодарон; антиаритмик IB класса мексилетин; антиаритмики IС класса аллапинин, пропафенон и этализин.

Амиодарон обычно назначают по 0,2 г 3 раза в сутки *per os* в течение 5—21 дня, при достижении положительного результата постепенно понижают дозу до 0,1—0,2 г в сутки, по достижении стойкого эффекта в приеме препарата можно делать 2—3-дневный перерыв.

Пропафенон назначают после еды по 1—2 таблетки (150—300 мг) 2—3 раза в сутки *per os*.

Аллапинин назначают за 30 мин до еды по 1 таблетке (25 мг) 3 раза в сутки *per os*.

Этализин назначают по 1 таблетке (50 мг) 2—4 раза в сутки *per os*.

Мексилетин назначают по 1 капсуле (200 мг) 3 раза в сутки *per os*.

Возможна замена вышеуказанных антиаритмических ЛС другими препаратами IA и IС класса, однако при данной форме нарушений сердечного ритма их эффективность ниже. Необходимо еще раз подчеркнуть, что длительное применение антиаритмических ЛС IA и IС класса увеличивает риск развития побочных эффектов, в том числе и проаритмогенное действие.

Пациентам, страдающим хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, у которых желудочковая экстрасистолия протекает на фоне синусовой брадикардии, для лечения желудочковой экстрасистолии наиболее показаны антиаритмик IA класса дизопирамид по 1—2 таблетке (0,1—0,2 г) 3 раза в сутки *per os* или антиаритмик IB класса дифенин по 1 таблетке во время или после еды 3 раза в сутки.

Для пациентов, страдающих ИБС или другими тяжелыми заболеваниями сердца, присоединение желудочковой экстрасистолии представляет угрозу для жизни и требует обязательного лечения. Особенно опасны: полиморфные; повторные парные (2 подряд с последующим нормальным сокращением); повторные залповые (более 2 подряд) и ранние экстрасистолы типа R на T. Однако следует помнить, что даже редкие изолированные экстрасистолы (менее 30 в час) у этой категории больных могут быть предшественниками внезапной сердечной смерти.

Тактика лечения угрожающих жизни нарушений желудочкового ритма у пациентов с острым инфарктом миокарда подробно изложена на стр. 208—211.

7.7. Клиническая фармакология обезболивающих лекарственных средств

Боль — своеобразное психофизиологическое состояние, возникающее в результате воздействия сверхсильных или разрушающих раздражителей, вызывающих функциональные или органические нарушения в организме. Боль является системной реакцией организма, мобилизующей его функциональные системы на защиту от повреждающего воздействия. По своей сути, в общебиологическом плане боль является защитной реакцией организма, «сигнализирующей» о наличии повреждений и необходимости перераспределения деятельности той или иной функциональной системы.

Естественно, что наилучшим способом лечения болевого синдрома является устранение его причин, однако в практической медицине такой подход не всегда возможен. Например, при переломе конечности или ожоге устранение повреждающего фактора не повлияет на интенсивность и длительность течения болевого синдрома. В силу этого требуется медикаментозное воздействие, направленное на устранение боли как симптома, т.е. симптоматическая фармакотерапия.

Вместе с тем, в некоторых случаях устранение болевого синдрома является не симптоматической, а патогенетической фармакотерапией, например в случае инфаркта миокарда, когда устранение боли разрывает так называемый порочный круг: боль-спазм—боль. При этой патологии купирование болевого синдрома позволяет не только облегчить субъективное состояние больного, но предотвратит неблагоприятные стрессорные влияния на миокард, которые могут привести к увеличению площади ишемического повреждения и/или спровоцировать развитие нарушений сердечного ритма и т.д.

К обезболивающим ЛС относятся лекарственные вещества, которые купируют или уменьшают интенсивность течения болевого синдрома без выключения сознания. Основными точками приложения действия обезболивающих ЛС являются центры болевой чувствительности в ЦНС, нервные пути, проводящие болевые импульсы, и периферические источники боли.

Лекарственные средства, преимущественно воздействующие на центры болевой чувствительности, составляют группу наркотических анальгетиков и неопиоидных препаратов центрального действия с анальгетической активностью.

Лекарственные средства, блокирующие пути проведения боли, — это местные анестетики.

К лекарственным средствам, подавляющим периферический источник боли, относятся нестероидные анальгетики (анальгин, кеторолак, ацетилсалициловая кислота и др.) и нестероидные противовоспалительные препараты (бруфен, бутадион, индометацин и др.).

7.7.1. Наркотические анальгетики

Термин «наркотические анальгетики» не совсем точно отражает механизм действия этих препаратов, поскольку эта группа ЛС вызывает обезболивание без погружения пациента в сон или утраты им сознания. Более правильно называть ЛС этой группы опиоидные анальгетики или опиаты.

Анальгетический эффект этой группы ЛС реализуется через опиоидные рецепторы, расположенные на клеточных мембранах.

Выделяют 3 основных типа опиоидных рецепторов:

1) мю-рецепторы — μ (M)Рц — расположены в основном на мембранах клеток ЦНС; основной фармакологический эффект опиатов реализуется главным образом через этот тип рецепторов;

2) каппа-рецепторы — κ (K)Рц — расположены на мембранах клеток спинного мозга;

3) дельта-рецепторы — δ (D)Рц — расположены не только на мембранах клеток мозга, но и на периферии.

В настоящее время доказано, что области мозга (таламус, промежуточный мозг, задние рога спинного мозга), имеющие высокую чувствительность к экзогенным опиатам (морфин и его структурные аналоги), содержат достаточно высокую концентрацию биологически активных эндогенных веществ, получивших название эндорфинов (эндогенные морфины). Показано, что при стрессовых ситуациях, боли и при ожидании боли эндорфины взаимодействуют с опиоидными рецепторами и оказывают определенный анальгетический эффект.

Связывание морфина и других экзогенных опиатов с опиоидными рецепторами обусловлено тем, что молекула морфина имеет структурное сходство с молекулой эндорфина. Имеются также сведения о том, что экзогенные опиаты инактивируют фермент — энкефалиназу, разрушающий в организме эндорфины и, тем самым, способствующий реализации их обезболивающего действия. Существенного влияния на нервные окончания наркотические анальгетики не оказывают. Некоторые наркотические анальгетики, например, промедол, обладают определенной спазмолитической активностью, что может способствовать устранению боли при спазмах гладкой мускулатуры.

Антагонисты опиоидных рецепторов (например, налоксон), взаимодействуя с опиоидными рецепторами, препятствуют взаимодействию с рецепторами агонистов. Экзогенные опиоиды смешанного действия (например, бупренорфин или пентазоцин) являются как агонистами одних опиоидных рецепторов (как правило, каппа и дельта), так и конкурентными антагонистами других опиоидных рецепторов.

Опиоидные анальгетики в зависимости от особенностей связывания с разными типами опиоидных рецепторов оказывают на организм разнообразное действие. Наиболее широким спектром

фармакологической активности обладает морфин, который является агонистом всех типов опиоидных рецепторов.

Фармакологические эффекты опиатов можно подразделить на угнетающие, и стимулирующие.

Подавляющие, или угнетающие, эффекты опиоидных анальгетиков:

- анальгетическая активность — проявляется в резком повышении порога болевой чувствительности;

- снижение чувствительности дыхательного центра к углекислому газу, второй по значимости эффект наркотических анальгетиков и основная причина смерти при их передозировке. Необходимо учитывать, что повышение в крови углекислоты ведет к расширению сосудов мозга и повышению давления ликвора (цереброспинальной жидкости). Снижение дыхательной функции при приеме опиоидов в терапевтических дозах, как правило, удовлетворительно переносится пациентами без сопутствующих заболеваний дыхательной системы. В то же время у пациентов с бронхиальной астмой, хроническими бронхообструктивными заболеваниями, легочным сердцем могут развиваться существенные нарушения дыхания. Однако этот эффект наркотических анальгетиков имеет и терапевтическое значение. Его используют для подавления активности дыхательного центра у пациентов с отеком легких;

- подавление кашлевого рефлекса. Эффект опиоидных анальгетиков не коррелирует с интенсивностью их анальгетического и подавляющего дыхания действия. Это свойство наркотических анальгетиков позволило создать на их основе специальные противокашлевые препараты, к которым относятся кодеин и декстрометорфан. Отличительной особенностью декстрометорфана является то, что он не обладает анальгетической активностью и не вызывает лекарственную зависимость;

- седативное действие, сонливость, особенно в тех ситуациях, когда интенсивная боль способствует развитию бессонницы;

- опиоидные анальгетики тормозят высвобождение гонадотропного, фолликулостимулирующего, адренокортикотропного гормона и тестостерона;

- при применении высоких доз морфина возможно развитие отрицательного инотропного и хронотропного действия на миокард (уменьшение силы и частоты сердечных сокращений) и, как следствие, понижение потребности сердца в кислороде. В условиях дегидратации (обезвоживания) также возможно развитие вазодилатации и ортостатической гипотензии. Опиоидные анальгетики, реализующие свои эффекты через каппа-рецепторы (буторфанол и пентазоцин), оказывают на сердечно-сосудистую систему обратное действие, вследствие чего их не применяют у пациентов с острым инфарктом миокарда, артериальной гипертензией и т.д.

Стимулирующие эффекты опиоидных анальгетиков:

- повышение тонуса и замедление перистальтики гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, что обусловлено наличием в ЖКТ большого количества периферических опиоидных рецепторов (как правило, дельта). Вследствие этого при приеме опиатов повышается тонус мускулатуры тонкого кишечника, появляются периодические спазмы, но амплитуда сокращений существенно уменьшается. В толстом кишечнике ослабевают перистальтические волны, но его тонус возрастает, что влечет за собой замедление продвижения каловых масс, повышение абсорбции (всасывания) воды и, следовательно, развитие запоров. В силу этого опиоидные анальгетики используют для лечения поносов. В клинике для этих целей используют синтетический опиоид дифеноксилат;

- рвота; в основе этого эффекта опиоидных анальгетиков лежит их способность как стимулировать хеморецепторы мозговой ткани, так и повышать тонус желудка;

- повышение тонуса сфинктеров гладкой мускулатуры желчевыводящих и мочевыводящих путей. В результате этого эффекта опиоидов может повыситься давление в желчевыводящих путях и развиться печеночная колика. Повышение тонуса сфинктеров мочевого пузыря, особенно у пациентов, страдающих аденомой предстательной железы, может привести к острой задержке мочи;

- миоз (сужение зрачка); миоз возникает вследствие возбуждения ядер глазодвигательного нерва и стимуляции опиатами парасимпатической нервной системы. *Миоз является в а ж н е й ш и м признаком дифференциальной диагностики комы, протекающей с нарушением дыхания. Во всех случаях комы, кроме комы, вызванной передозировкой наркотических анальгетиков, отмечается мид-риаз — расширение зрачка;*

- эйфория, т.е. повышенное, благодушное настроение, сочетающееся с беспечностью и недостаточной критической оценкой своего состояния. При применении агонистов каппа-рецепторов, например пентазоцина, развивается не эйфория, а дисфория — расстройство настроения с преобладанием тоскливо-злобного, угрюмо-злобного настроения, сочетающегося с повышенной раздражительностью, агрессивностью, нередко с чувством страха;

- ригидность мышц туловища — после в/в введения липофильных опиоидов (например, фентанила). Этот эффект опиоидных анальгетиков реализуется на уровне спинного мозга. Ригидность уменьшает эффективность работы дыхательных мышц, что может способствовать ухудшению легочной вентиляции;

- повышение высвобождения пролактина, гормона роста, антидиуретического гормона. Стимуляторы каппа-рецепторов, напротив, тормозят выделение антидиуретического гормона и могут вызвать усиление мочеобразования;

- повышение высвобождения тучными клетками гистамина. Повышение уровня гистамина в крови может вызвать крапивницу, потливость, расширение периферических сосудов.

Фармако кинетика

Морфин. Быстро всасывается при любом способе введения. При приеме per os: биодоступность — 60 %; начало аналгетического действия — через 20—30 мин, максимальный эффект — через 30—60 мин, продолжительность действия — 4—5 ч. При в/м и п/к введении: начало аналгетического действия — через 5—15 мин, максимальный эффект — через 15—20 мин, продолжительность действия — 3—4 ч. При в/в введении начало аналгетического действия — через 1—2 мин. Легко проникает через гистогематические барьеры, в том числе и через гематоэнцефалический и плацентарный барьер. Биотрансформируется в печени. Попадая с желчью в кишечник, может подвергнуться обратному всасыванию (феномен кишечно-печеночной рециркуляции), что следует учитывать при отравлении препаратом. Выводится с мочой.

Фентанил. Легко всасывается при в/м введении, начало аналгетического действия — через 7—15 мин, максимальный эффект — через 15—30 мин, продолжительность действия — до 60 мин. При в/в введении начало аналгетического действия — через 1—3 мин, максимальный эффект — через 5—7 мин, продолжительность действия 20—40 мин. Легко проникает через гистогематические барьеры, в том числе через гематоэнцефалический барьер. На высоте аналгетического эффекта его концентрация в тканях мозга в 10 раз выше, чем в плазме крови. Связь с белками плазмы крови — 75—80 %. Метаболизируется в печени, почках, кишечнике, надпочечниках. Выводится с мочой и желчью (10 %).

Пентазоцин. Хорошо всасывается при пероральном и в/м введении. При приеме per os и в/м введении начало аналгетического действия — через 15—30 мин, максимальный эффект — через 30—60 мин, продолжительность действия — до 3 ч. При в/в введении начало аналгетического действия — через 2—3 мин, максимальный эффект — через 15—30 мин, продолжительность действия — до 3 ч. Легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Метаболизируется в печени. Выводится с мочой.

Налоксон. При в/в введении: начало действия — через 1—2 мин, максимальный эффект — через 5—10 мин, продолжительность действия — 30—60 мин. Легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Метаболизируется в печени. Выводится с мочой.

Показания к применению

Купирование интенсивного болевого синдрома при нестабильной стенокардии, остром инфаркте миокарда, травмах, ожогах и т.д.; угнетение дыхательного центра при острой левожелудочковой недостаточности; болевой синдром у послеоперационных больных; тяжелая бессонница, вызванная сильными болями; терминальная стадия онкологических заболеваний; лихорадочный синдром при неэффективности нестероидных противовоспалительных ЛС.

Побочное действие

Угнетение дыхательного центра. Этот эффект опиоидных анальгетиков продолжается дольше, чем их обезболивающее действие; нарушение функции желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, запоры, спазмы гладкой мускулатуры желчевыводящих путей, возможно развитие печеночной колики; спазм гладкой мускулатуры сфинктера мочевого пузыря, вследствие чего, особенно у пациентов, страдающих аденомой предстательной железы, возможно развитие острой задержки мочи; ортостатическая гипотензия. Все эти побочные эффекты снимаются внутривенным введением налоксона. В случае развития брадикардии в/в вводят 0,3—0,5—1,0 мл 0,1 %-го раствора атропина.

Толерантность к опиатам начинает формироваться уже после введения первых доз опиатов, но клинически проявляется, как правило, через 2—3 недели постоянного приема обычных терапевтических доз препаратов. В зависимости от препарата и индивидуальных особенностей организма возможно 35-кратное увеличение действующей дозы. Выраженная толерантность обычно формируется к анальгетическим эйфоризирующим эффектам опиатов, а также к их способности угнетать дыхание. Толерантность обычно снижается в течение 3—7 дней после прекращения приема опиатов.

Однако наиболее тяжелым и трудно поддающимся лечению побочным эффектом опиоидов является развитие психической и физической зависимости.

Психическая зависимость — эйфория, безразличие к окружающей действительности, заторможенность и особенно своеобразные ощущения внизу живота, напоминающие по интенсивности сексуальный оргазм, являются главной причиной приема наркотических опиатов наркоманами. В дальнейшем к этому присоединяется страх развития абстинентного синдрома, т.е. физическая зависимость.

Физическая зависимость (абстинентный синдром) обычно начинает формироваться через 6—8—10—12 ч от момента приема последней дозы опиатов и достигает максимума к 36—48 ч. К 5—6 дню интенсивность абстинентного синдрома уменьшается, однако некоторые его симптомы могут сохраняться в течение 1 мес. Абстинентный синдром характеризуется появлением насморка, чихания, зеванием, ознобом, пилоэрекцией («гусиная кожа»), беспокойством, тревогой, агрессивностью, гипервентиляцией, повышением температуры тела, мидриазом (расширением зрачков), мышечными болями, спастическими болями в животе, тошнотой, рвотой, диареей и т.д. Интенсивность абстинентного синдрома не определяется степенью физической зависимости. Как правило, абстинентный синдром проходит практически немедленно после приема опиатов.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что физическая зависимость к опиатам крайне трудно поддается лечению и даже после полно-

го прекращения абстинентного синдрома психическое влечение к опиатам сохраняется на протяжении многих месяцев.

Противопоказания

Бронхообструктивный синдром; легочное сердце, нарушения ритма сердца; хронический алкоголизм; судорожный синдром; черепно-мозговая травма, повышение внутричерепного давления, опухоли мозга; острый живот; постоперационный период у пациентов, оперированных по поводу заболеваний желчевыводящих путей, и пациентов с кишечными анастомозами; заболевания, при которых может потребоваться экстренное хирургическое вмешательство, так как опиаты могут затруднить оценку интенсивности болевого синдрома; беременность и лактация (возможно развитие физической зависимости плода и новорожденного, а также нарушение у них дыхания); прием ингибиторов МАО в течение предшествовавших двух недель. В этом случае при приеме наркотических анальгетиков резко угнетается дыхание, развивается судорожный синдром, гипертермия.

7.7.2. Обезболивающие лекарственные средства смешанного механизма действия (сочетающие в себе опиоидные и неопиоидные компоненты)

Трамадол

Трамадол относится к группе обезболивающих ЛС, реализующих свои эффекты как через опиоидные структуры, так и через блокаду нейронального захвата n/L уровне желатиновой субстанции спинного мозга. Являясь агонистом опиатных рецепторов (μ , δ и κ), он вызывает гиперполяризацию мембран нервных клеток и тем самым тормозит проведение нервного импульса. Замедляет разрушение катехоламинов и стабилизирует их содержание в ЦНС, тем самым активирует центральную нисходящую норадренергическую систему, вследствие чего нарушает передачу болевых импульсов в желатиновой субстанции спинного мозга. Оказывает седативное влияние на кору головного мозга. Угнетает кашлевой и дыхательный центры. Возбуждает рвотный центр. Вызывает спазм мышц гладких сфинктеров. Однако эти эффекты препарата выражены значительно в меньшей степени, чем у наркотических анальгетиков, например, морфина, и проявляются при использовании препарата только в высоких дозах. Анальгетическая активность препарата в 5 раз ниже, чем у морфина.

Фармакокинетика. При приеме per os: биодоступность — 68 %; максимальная концентрация в плазме крови — через 1—2 ч, продолжительность действия — 2—4 ч. Проникает через гематоэнцефалический барьер, плацентарный барьер, экскретируется в грудное молоко. Метаболизируется в печени, выводится с мочой.

Доказана* к. 11§^ме«.^.^Ұах^шк«Ж*Щ^Ш^ШкЖ ' средней интенсивности при ОИМ, злокачественных заболеваниях, травмах. Также препарат может применяться для предупреждения и купирования болевых ощущений при проведении диагностических манипуляций и терапевтических процедур при родовспоможении, интенсивных невралгиях и т.д. *Способ применения и дозы.* Взрослым и детям старше 14 лет назначают внутрь по 50 мг. При недостаточном эффекте прием таблетки можно повторить через 30—60 мин. Максимальная суточная доза — 400 мг. Ректально — свечи по 100 мг 4 раза в сутки. В случаях средневывраженного болевого синдрома при ОИМ и травмах в/в медленно по 1—2 ампулы (50—100 мг), предварительно растворив препарат в 10 мл изотонического раствора хлорида натрия. При необходимости инъекцию можно повторить через 30—60 мин. Препарат также можно вводить в/м. *Побочное действие.* Тошнота, повышенное потоотделение, сухость во рту, ощущение тяжести в голове, спутанность сознания. При использовании высоких доз — угнетение дыхания, дисфория, эйфория, рвота, затруднение мочеиспускания, запоры. При длительном применении — лекарственная зависимость, синдром отмены. *Противопоказания.* Острое алкогольное отравление, угнетение ЦНС, эпилепсия, нарушения функции печени и почек, беременность, лактация.

7.7.3. Лекарственные средства для наркоза

Закись азота

Закись азота является относительно слабым средством для ингаляционного наркоза, однако обладает высокой степенью безопасности. Сильный анальгетический эффект закиси азота возникает в ряде случаев без выключения сознания больного. Во время введения в наркоз ЧСС несколько возрастает, развивается мидриаз (расширение зрачка), возможна незначительная гипертензия. Повышение артериального давления обычно возникает в первые 30—90 с после начала ингаляции закиси азота в высоких концентрациях и, видимо, обусловлено относительной гипоксией. Закись азота оказывает влияние только на ЦНС. Препарат не раздражает слизистые оболочки дыхательных путей, не оказывает угнетающее влияние на дыхательную и сердечно-сосудистую системы, не повышает чувствительность сердечной мышцы к катехоламинам. Закись азота также не оказывает отрицательного влияния на функции печени, почек и обмен веществ. Тонус мышц при применении закиси азота не изменяется. При вдыхании закиси азота в концентрации 50—70 объемных процентов препарат вызывает эйфорию, смех, спутанность сознания, а в концентрации 80 объемных процентов — III, стадию хирургического наркоза. Однако при этом пациент может выполнять отдельные указания анестезиолога.

Фармакокинетика. В плазме крови растворяется до 23 объемных процентов. Быстро (в течение 2—3 мин) поглощается -и так же быстро выводится легкими в неизменном виде. Через 5—10 мин от начала ингаляции достигается максимальная концентрация. Действие длится 5—7 мин после прекращения ингаляции. *Показания к применению.* Для купирования интенсивных болевых приступов при нестабильной стенокардии и остром инфаркте миокарда; для купирования болевого синдрома и профилактики шока при травме; для *поверхностного* кратковременного наркоза в стоматологии, отоларингологии, гинекологии; в хирургии при извлечении дренажей, тампонов, удалении прилипших повязок; для обезболивания родов методом аутоанальгезии (самостоятельное вдыхание паров закиси азота роженицей при сильных болях); анальгезия при остром панкреатите. *Способ применения и дозы.* Наркоз осуществляется при помощи *специальных наркозных аппаратов.*

При остром инфаркте миокарда с лечебной целью используется следующая схема применения закиси азота: 5 мин ингаляция чистого кислорода, затем в течение 5 мин закись азота + кислород (в соотношении 80 % закись азота + 20 % кислорода), последующие 10—15 мин 70 % закиси азота + 30 % кислорода, далее 15—20 мин 60 % закиси азота + 40 % кислорода, затем длительно (до 5 ч) 50 % закиси азота + 50 % кислорода. Выведение из наркоза осуществляется ингаляцией 100 % кислорода.

Перед началом ингаляции закиси азота возможно проведение премедикации 0,5 мл 1 %-го раствора морфина или нейролептанальгезии: 1—2 мл смеси фентанила и дроперидола или 1—2 мл 0,5 %-го раствора диазепама.

Побочное действие. Незначительный кардиодепрессивный эффект, повышение чувствительности сосудов к норадреналину, возбуждение, тошнота, рвота, акроцианоз. *Противопоказания.* Состояния, требующие усиленного поступления кислорода — операции на мозге, острое алкогольное опьянение, хронический алкоголизм, сердечная недостаточность, острое кровотечение, тяжелые заболевания ЦНС, анемия, гипертензия.

Натрия оксибутират

(натриевая соль гамма-оксимасляной кислоты — ГОМК)

Препарат является структурным аналогом эндогенного биологически активного вещества гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), находящейся в мозговой ткани. ГАМК является тормозным медиатором ЦНС, регулирующим состояния бодрствования и сна. В основе молекулярного действия ГАМК лежит ее способность взаимодействовать с ГАМК-ергическими рецепторами ЦНС, в результате чего открываются трансмембранные хлорные каналы, что влечет за собой увеличение проницаемое-

ти нейрональной мембраны для ионов Cl^- с последующей ее гиперполяризацией, что препятствует возникновению потенциала действия.

Натрия оксибутират относится к группе ЛС для неингаляционного наркоза. К преимуществам препарата относится то, что он вызывает анестезию без глубокой первичной депрессии нервных центров и существенного нарушения вегетативного звена регуляции. Эти качества выгодно отличают его от других анестетиков, вводимых в/в. Структурная близость натрия оксибутирата к естественным метаболитам мозга, малая токсичность, отсутствие выраженных побочных угнетающих влияний на гемодинамику и дыхание делают его перспективным для лечения самой тяжелой категории пациентов. Помимо способности вызывать наркоз, натрия оксибутират обладает выраженным снотворным, ноотропным, противошоковым и центральным миорелаксирующим действием.

Важной особенностью действия натрия оксибутирата является повышение устойчивости организма, в том числе тканей мозга, сердца и сетчатки глаз, к кислородной недостаточности, т.е. к гипоксии.

При наркозе, вызванном натрием оксибутиратом (даже на его высоте), существенного изменения в газообмене или вентиляции легких не отмечается. В отличие от других ЛС для наркоза, наркотический сон, вызванный натрием оксибутиратом, не сопровождается снижением потребления тканей в кислороде.

Частота сердечных сокращений на фоне хирургической стадии наркоза, вызванного натрием оксибутиратом, как правило, уменьшается, особенно у больных с исходной тахикардией.

При применении натрия оксибутирата у пациентов с *травматическим шоком* наблюдается подъем АД, величина подъема которого прямо пропорциональна величине гипотензии, т.е. чем ниже у пострадавшего АД, тем выше его подъем. Этот эффект у данной категории пациентов обусловлен, с одной стороны, способностью натрия оксибутирата перемещать внеклеточную жидкость в циркуляторное русло (объем циркулирующей крови увеличивается на 8—10 %), а с другой стороны, увеличивать минут-

собности. Кроме того, натрий оксибутират улучшает микроциркуляцию, увеличивая число функционирующих капилляров. Такие гемодинамические эффекты натрия оксибутирата позволяют рассматривать его как препарат выбора у пациентов с травматическим шоком.

Важным эффектом препарата является и его способность существенно увеличивать кровоснабжение печени и почек.

Натрий оксибутират у рожениц облегчает раскрытие шейки матки, не влияя на силу ее сокращений и не оказывая какого-либо повреждающего влияния на организм плода.

Препарат оказывает выраженное гипотермическое действие, *однако* не вызывает характерных для гипотермии нарушений сердечного ритма.

Благодаря своей способности вмешиваться в обменные процессы, натрия оксибутират защищает организм от вредных последствий кислородной недостаточности, гипербарической оксигенации, радиоактивного облучения, голодания.

Препарат в значительной степени потенцирует (усиливает) действие средств для наркоза и наркотических анальгетиков. *Фармакокинетика.* Легко проникает через гематоэнцефалический барьер. При приеме *per os* через 20—30 мин появляется атаксия (расстройство координации, нарушение движений), а через 50—60 мин наступает глубокий сон, близкий к естественному (2—4 ч). При в/в введении начало действия — через 5—7 мин, максимальный эффект — через 10—20 мин, продолжительность действия — до 2 ч и более. В организме метаболизируется 98 % препарата, выделяющегося через легкие в виде углекислого газа. *Показания к применению.* Неингаляционный наркоз (вводный и базисный) при малотравмирующих операциях; при оперативном родоразрешении и «отдыхе» рожениц. Для повышения устойчивости к гипоксии матери и плода; при травматическом шоке как противошоковое средство; лечебный наркоз при нестабильной стенокардии и остром инфаркте миокарда; интоксикация и травматические повреждения ЦНС; детская хирургия (для введения в наркоз путем орального или ректального приема препарата); в неврологии и психиатрии для купирования приступов психомоторного возбуждения, судорог, лечения бессонницы. *Способ применения и дозы.* С целью премедикации назначают *per os* за 40—60 мин до операции 0,1—0,15 г/кг в 1/3 стакана кипяченой воды. Для введения в наркоз перед началом операции в/в вводят 20 %-й раствор препарата из расчета 70 мг/кг, а после введения в наркоз — 0,04 г/кг. Препарат вводят в/в медленно из расчета 1—2 мл/мин. Для продления наркоза вводят 50 % от первоначальной дозы. Пробуждение после наркоза наступает медленно.

Для ускорения введения в наркоз сочетают в/в введение в одном шприце 0,035—0,04 г/кг натрия оксибутирата и 0,1—0,2 г тиопентал-натрия. Вместо тиопентала натрия можно использовать 0,5 г сомбревина.

Особенности применения натрия оксибутирата у пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда — см. стр. 205. *Побочное действие.* Тошнота, рвота, судорожные подергивания конечностей и языка. При выходе из наркоза двигательное и речевое возбуждение.

Противопоказания. Тяжелая артериальная гипертензия; предсердно-желудочковая диссоциация с брадикардией; поздний токсикоз беременных с высоким АД; тяжелая эпилепсия; белая горячка; гипокалиемия.

7.7.4. Ненаркотические анальгезирующие, жаропонижающие и противовоспалительные лекарственные средства

Анальгетики-антипиретики

Анальгин

Препарат относится к группе ненаркотических анальгетиков, которые называются анальгетики-антипиретики. Обладает выраженной анальгетической, жаропонижающей и противовоспалительной активностью. Анальгетическую активность препарата связывают как с его местным, так и центральным эффектом.

Периферическая анальгетическая активность анальгина обусловлена его способностью подавлять синтез простагландинов (ПГЕ₂ и ПП₂) в очаге воспаления. В последнее время было показано, что воспалительная гипералгезия (повышенная болевая чувствительность) обусловлена накоплением в очаге воспаления циклооксигеназы-2 — одного из ключевых ферментов, регулирующих метаболизм арахидоновой кислоты, являющейся предшественником простагландинов. Показано, что анальгин способен подавлять активность циклооксигеназы-2, что препятствует образованию простагландинов и тем самым уменьшает гипералгезию.

Центральное анальгетическое действие анальгина связано с его способностью подавлять активность таламических центров болевой чувствительности. Также имеются данные о том, что препарат способен в определенной мере стимулировать *высвобождение в ЦНС эндогенных опиатов* — эндорфинов.

Фармакокинетика. При приеме внутрь хорошо всасывается в ЖКТ. В стенке кишечника гидролизуетс^я с образованием активного метаболита. Начало действия — через 20—40 мин, максимальный эффект — через 2 ч, продолжительность действия — до 3—4 ч. При в/в введении: начало действия — через 5—10 мин, максимальный эффект — через 5—30 мин, продолжительность действия — до 2 ч. Выводится с мочой.

Показания к применению. Применяют анальгин при болях различного происхождения (головная боль, невралгия, радикулиты, миозиты), лихорадочных состояниях, гриппе, ревматизме.

Способ применения и дозы. Назначают анальгин per os, в/м или в/в, доза для взрослых по 0,25—0,5 г 2—3 раза в день после еды; при ревматизме — до 1 г 3 раза в день, детям — по 5—10 мг/кг 3—4 раза в сутки. В/м или в/в (при сильных болях) вводят взрослым по 1—2 мл 50 %-го или 25 %-го раствора 2—3 раза в день (не более 2 г в сутки). Детям вводят из расчета 0,1—0,2 мл 50 %-го раствора или 0,2—0,4 мл 25 %-го раствора на 10 кг массы тела. Подкожно не применяют, так как возможно раздражение тканей.

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая — 1 г, суточная — 3 г; в/м и в/в: разовая — 1 г, суточная — 2 г.

Побочное действие. При использовании анальгина (особенно длительно) возможно угнетение кроветворения (гранулоцитопения, агранулоцитоз), поэтому необходимо периодически проводить исследования крови. У пациентов, длительно принимающих анальгин — аллергические реакции вплоть до развития анафилактического шока после в/в введения препарата. *Противопоказания.* Препарат противопоказан при повышенной чувствительности (кожных реакциях и др.), бронхоспазме, нарушениях кроветворения.

Парацетамол

Обладает анальгетическими и жаропонижающими свойствами. Блокирует синтез простагландинов в ЦНС. Нарушает проведение болевых импульсов в афферентных путях, уменьшает пирогенное действие простагландинов на центр терморегуляции в гипоталамусе, усиливает теплоотдачу.

Фармакокинетика. При приеме per os биодоступность — 80—90 %; начало действия — через 20—30 мин, максимальный эффект — через 60—90 мин, продолжительность действия — 4—6 ч. Метаболизируется в печени, выводится с мочой.

Показания к применению. Болевой синдром малой и средней интенсивности различного генеза — головная боль, мигрень, зубная боль, невралгия, миалгия, меналгия; боль при травмах, ожогах. Лихорадка при инфекционно-воспалительных заболеваниях.

Способ применения и дозы. Взрослыми подросткам с массой тела более 60 кг назначают в разовой дозе 0,5 г, максимальная разовая доза — 1,0 г, кратность назначения — до 4 раз в сутки. Максимальная суточная доза — 4,0 г. Таблетки следует запивать небольшим количеством жидкости. Максимальная продолжительность лечения — 5—7 дней. При применении препарата «панадол солюбл» таблетки следует растворить в воде.

Свечи ректальные назначают взрослым и подросткам с массой тела более 60 кг в разовой дозе 0,25—0,5 г, максимальная суточная доза — 1,0 г, кратность назначения — до 4 раз в сутки. Максимальная суточная доза — 4,0 г.

Парацетамол («панадол юниор») назначают детям в возрасте от 6 до 12 лет по 4 чайные ложки суспензии (V_{гб}—V_б жгг) или по 1—2 пакетика порошка до 4 раз в сутки. Интервалы между приемами препарата должны быть не менее 4 ч. Перед применением содержимое пакетика необходимо растворить в стакане воды. Препарат нежелательно применять более 3-х дней.

При применении парацетамола необходим контроль картины периферической крови и функционального состояния печени.

Побочное действие. Возможны тошнота, боли в эпигастрии; аллергические реакции в виде кожной сыпи, зуда, крапивницы, отека Квинке. Редко — анемия, тромбоцитопения, метгемоглоби-

немия (повышенное содержание в крови метгемоглобина — производного гемоглобина, не способного переносить кислород).

При длительном применении, особенно в больших дозах, парацетамол может оказывать нефротоксическое и гепатотоксическое действие.

Противопоказания. Выраженные нарушения функции печени и/или почек; дефицит фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; заболевания крови; повышенная чувствительность к парацетамолу. С осторожностью назначают больным с нарушением функции печени и почек, с доброкачественными гипербилирубинемиями, при беременности и кормлении грудью, а также пожилым пациентам.

Взаимодействие с ЛС других групп. При одновременном назначении с парацетамолом барбитуратов (барбитал, этаминал натрия, фенобарбитал и др.), противоэpileптических препаратов (дифенин, карбамазепин и др.), рифампицина, алкоголя значительно повышается риск гепатотоксического действия. Парацетамол усиливает эффект непрямым антикоагулянтов (неодикумарин, синкумар, фенилин и др.). Антилипидемический препарат холестирамин при совместном приеме замедляет всасывание парацетамола из ЖКТ.

Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства

К этой группе ЛС относится большое количество разнообразных препаратов (ацетилсалициловая кислота, диклофенак, бруфен, индометацин, кетопрофен, напроксен, пироксикам и многие другие).

Механизм противовоспалительного действия нестероидных противовоспалительных средств. Воспалительный процесс можно разделить на три взаимосвязанные стадии: острого воспаления, иммунной реакции и хронического воспаления. Острое воспаление является первичным ответом организма на повреждение тканей и сопровождается выбросом медиаторов воспаления — аутокаидов (гистамин, серотонин, брадикинин, простагландины, лейкотриены и др.). Далее иммунокомпетентные клетки активируются в присутствии чужеродных организмов или антигенов, т.е. формируется иммунный ответ организма. В тех случаях, когда в результате иммунного ответа активируется фагоцитоз или какой-либо другой путь подавления патологического процесса, воспалительная реакция заканчивается выздоровлением, а в тех случаях, когда иммунный ответ не сопровождается устранением повреждающего агента, развивается хроническое воспаление.

Повреждение клеток при воспалении приводит к нарушению целостности их клеточной мембраны и высвобождению из них лизосомальных ферментов. Далее происходит образование арахидоновой кислоты, из которой под воздействием фермента цикло-

оксигеназы-2 синтезируются простагландины, тромбоксаны, лейкотриены и т.д., вызывающие совместно с другими медиаторами воспаления расширение сосудов в очаге воспаления, повышение проницаемости их стенки, боль и т.д. Кроме того, лейкотриены обладают выраженным хемотаксическим действием в отношении эозинофилов, нейтрофилов и макрофагов. Увеличение числа этих клеток в очаге воспаления сопровождается выделением ими различных цитотоксинов, в том числе и свободных радикалов кислорода — супероксид-анион, перекись водорода, гидроксильный радикал и т.д. Накопление в очаге воспаления свободно-радикального кислорода усугубляет течение воспалительного процесса.

Все нестероидные противовоспалительные средства подавляют синтез в очаге воспаления простагландинов, в том числе и тромбоксана, и понижают продукцию нейтрофилами свободных радикалов кислорода. Это связано с их способностью необратимо блокировать активность фермента циклооксигеназы-2, т.е. препятствовать метаболизму арахидоновой кислоты, что приводит не только к подавлению синтеза простагландинов ПГЕ₂, ПП₂ и Р₂-альфа, но и подавляет продукцию лейкотриенов и выброс лизосомальных ферментов, снижает выработку цитотоксических ферментов. Кроме того, препараты этой группы уменьшают гиперемия, экссудацию, проницаемость капилляров и ограничивают энергетическое обеспечение воспалительного процесса, угнетая продукцию АТФ. Нестероидные противовоспалительные средства влияют на активность подкорковых центров болевой чувствительности и терморегуляции, подавляют альгогенное (вызывающее боль) действие брадикинина.

Ряд нестероидных противовоспалительных ЛС, например, ацетилсалициловая кислота, уменьшает содержание в тромбоцитах тромбоксана ТхВ₂, что приводит к необратимому подавлению их агрегационной способности, незначительному расширению сосудов. Параллельно с этим происходит увеличение фибринолитической активности плазмы крови и снижение в ней концентрации витамин К зависимых факторов свертываемости крови (II, VII, IX, X).

Фармакокинетика

Ацетилсалициловая кислота. Достаточно хорошо всасывается в ЖКТ. При приеме per os: биодоступность — 70 %; начало действия — через 15—20 мин, максимальный эффект — через 2 ч, продолжительность действия 3—5 ч. Связь с белками плазмы крови — 80 %. Метаболизируется в печени. Выводится с мочой.

Диклофенак. При приеме per os: биодоступность — 50 %; начало действия — через 20—40 мин, максимальный эффект — через 1—2 ч, продолжительность действия — 5—8 ч. При ректальном введении: начало действия — через 10—15 мин, максимальный эффект — через 30 мин. При в/м введении: начало действия —

через 5—10 мин, максимальный эффект — через 10—20 мин. Связь с белками плазмы крови 99 %. Метаболизируется в печени. Выводится с мочой (65 %) и желчью (35 %).

Индометацин. При приеме per os: биодоступность — 98 %; начало действия — через 30—40 мин, максимальный эффект — через 2 ч, продолжительность действия 8—10—12 ч. При ректальном введении биодоступность 85 %. Связь с белками плазмы крови 90 %. Метаболизируется в печени. Выводится с мочой (70 %) и желчью (30 %).

Напроксен. При приеме per os: биодоступность — 90 %; начало действия — через 30—60 мин, максимальный эффект — через 2—4 ч, продолжительность действия 12—16 ч и более. Метаболизируется в печени. Выводится с мочой.

Показания к применению

Лихорадочные состояния, острый суставный ревматизм, ревмокардит, воспалительно-дегенеративные и дегенеративные заболевания суставов и позвоночника, острый подагрический артрит, болевой синдром и воспаление после оперативных, стоматологических вмешательств, головная боль при мигрени, миалгия, невралгия, альгодисменорея и т.д. Ацетилсалициловую кислоту широко используют в качестве антиагрегационного ЛС.

Побочное действие

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, боли в эпигастрии, метеоризм, запор, диарея, ulcerогенное действие, возможно развитие эрозивно-язвенных поражений, осложненных кровотечением; со стороны ЦНС: при длительном приеме — головная боль, головокружение; со стороны системы кроветворения: редко — анемия, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз. Аллергические реакции: приступы удушья, «аспириновая» астма (синдром Виланда) — удушье, полипоз слизистой оболочки носа, крапивница; кожные проявления: зуд, гиперемия, чувство жжения, кожная сыпь, фотосенсибилизация. Со стороны мочевыделительной системы: периферические отеки, редко — острая почечная недостаточность.

Противопоказания

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, приступы бронхоспазма, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных средств в анамнезе, геморрагический диатез, лейкопения, тяжелые поражения почек, беременность, детям до 6 лет.

Взаимодействие с ЛС других групп

Нежелательно совместное применение препаратов этой группы с сердечным гликозидом дигоксином и антибиотиками-аминогликозидами ввиду возможности кумуляции последних и реализации их побочных эффектов. Так как нестероидные противо-

воспалительные средства имеют высокую связь с белками плазмы крови, они могут вытеснять другие ЛС (например, сердечный гликозид дигитоксин, непрямые антикоагулянты, пероральные антидиабетические ЛС и др.) из связи с белками и увеличивать их свободную концентрацию в плазме крови и повышать риск развития их побочных эффектов. Нестероидные противовоспалительные средства снижают диуретический эффект калийсберегающих, тиазидных и петлевых диуретиков, понижают гипотензивный эффект (3-адреноблокаторов).

Нестероидные противовоспалительные средства являются синергистами глюкокортикостероидов, в результате чего при их совместном применении усиливается противовоспалительное действие. Однако следует помнить, что при этом усиливается и ulcerогенное действие препаратов.

7.7.5. Местные анестетики

К местным анестетикам относятся ЛС, обратимо блокирующие проведение нервных импульсов. Эти препараты действуют в любом отделе нервной системы и на любые нервные волокна.

В основе механизма действия местных анестетиков лежит их способность предупреждать генерацию и проведение нервных импульсов.

Основной точкой приложения их действия является мембрана нервных клеток. Мембраны нервных клеток, так же как и мембраны клеток миокарда (см. стр; 148—150), поддерживают трансмембранный потенциал на уровне от -90 до -60 мВ. Во время прохождения нервного импульса открываются трансмембранные ионные натриевые каналы и начинается быстрый вход ионов Na^+ внутрь нервных клеток, вследствие чего их мембрана деполяризуется до уровня $+30$ — $+40$ мВ, после чего натриевые каналы закрываются и открываются калиевые каналы, по которым ионы K^+ покидают клетку. Выходящий ток ионов K^+ реполяризует мембрану до исходного состояния -90 мВ. Молекулы местных анестетиков связываются с рецепторами, расположенными в натриевых каналах, и блокируют прохождение через них ионов Na^+ .

По мере увеличения концентрации молекул местного анестетика на поверхности нервного волокна его способность генерировать потенциал действия понижается. Если трансмембранный ток ионов Na^+ на определенном участке нерва прекращен, то нерв теряет свою способность проводить нервное возбуждение, т.е. участок ткани, иннервируемый этим нервным волокном, становится нечувствительным к боли.

Разные нервные волокна по-разному чувствительны к действию местных анестетиков. Как правило, к местным анестетикам наиболее чувствительны тонкие нервные волокна, пассивно проводящие электрические импульсы на короткие расстояния.

Толстые нервные волокна менее чувствительны к местным анестетикам.

Повышение уровня ионов Ca^{++} во внеклеточной жидкости, окружающей нервные волокна, блокирует действие местных анестетиков за счет увеличения поверхностного потенциала мембраны нервной клетки, переводя ее в состояние покоя, тогда как увеличение концентрации ионов K^{+} во внеклеточной жидкости, окружающей нервное волокно, усиливает действие местных анестетиков за счет усиления деполяризации мембраны.

При попадании в системное циркуляторное русло местные анестетики (в терапевтических дозах) понижают возбудимость ЦНС и активность симпатико-адреналовой системы. Связываясь с никотиновыми рецепторами, местные анестетики понижают нервно-мышечную проводимость и замедляют проводимость в ганглиях вегетативной нервной системы, вызывают артерио- и венодилатацию, уменьшают возбудимость миокарда и понижают его сократимость, что в определенных условиях может привести к снижению АД.

Новокаин

Показания к применению. Инфильтрационная, проводниковая, эпидуральная и спинномозговая анестезия, ваго-симпатическая блокада и паранефральная блокады; при потенцировании действия основных наркотических средств для общей анестезии; для купирования болей при язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки, при трещинах заднего прохода, геморрое и др.

Способ применения и дозы. При инфильтрационной анестезии высшие дозы в начале операции не более 500 мл 0,25 %-го раствора или 150 мл 0,5 %-го раствора, далее на каждый час до 1000 мл 0,25 %-го раствора или 400 мл 0,5 %-го раствора в течение каждого часа. Для проводниковой анестезии применяют 1—2 %-ные растворы, при перидуральной 20—25 мл 2 %-го раствора, для спинномозговой 2—3 мл 5 %-го раствора, при паранефральной блокаде 50—80 мл 0,5 %-го раствора, при вагосимпатической блокаде 30—100 мл 0,25 %-го раствора, как местноанестезирующее и спазмолитическое средство препарат применяют в свечах по 0,1 г.

Побочное действие. Головокружение, слабость, гипотония, аллергия.

Противопоказания. Индивидуальная непереносимость, миастения, гипотензия, лечение сульфаниламидами, гнойный процесс в месте введения. С осторожностью применять при тяжелых заболеваниях сердца, печени и почек.

Лидокаин

Показания к применению. Те же, что для новокаина (см. выше стр. 192), а также для предупреждения и купирования нарушений сердечного ритма (подробно см. стр. 209—211).

Способ применения и дозы (в качестве местного анестетика). При применении аэрозоля лидокаина доза препарата может широко варьировать в зависимости от величины и характера обрабатываемой поверхности. У взрослых для достижения анестезии, как правило, разовая доза составляет 1—3 нажатия на клапан флакона. В гинекологической практике иногда требуется 10—20 и более нажатий на клапан. Максимально допускается 40 нажатий. Детям от 2-х лет в стоматологической практике, оториноларингологии и дерматологии назначают однократно по 1—2 нажатию на клапан флакона. После аппликации лидокаина в аэрозольной форме на слизистую ротовой полости, гортани, глотки или бронхов обеспечивается локальная анестезия продолжительностью 15—20 мин.

Для инфильтрационной анестезии применяют 0,125-, 0,25- и 0,5 %-е растворы; для анестезии периферических нервов — 1-й 2 %-е растворы; для эпидуральной анестезии — 1—2 %-е растворы; для спинальной анестезии — 2 %-е растворы.

Количество раствора и общая доза лидокаина зависят от вида анестезии и характера оперативного вмешательства. С увеличением концентрации общую дозу лидокаина снижают.

При применении 0,125 %-го раствора максимальное количество раствора составляет 1600 мл и общая доза лидокаина — 2000 мг (2 г); при применении 0,25 %-го раствора — соответственно, 800 мл и 2000 мг (2 г); 0,5 %-го раствора — общее количество 80 мл, а общая доза 400 мг; 1- и 2 %-го растворов — общее количество 40 и 20 мл, соответственно, а общая доза — 400 мг (0,4 г).

Для смазывания слизистых оболочек (при интубации трахеи, бронхоэзофагоскопии, удалении полипов, проколах гайморовой пазухи и др.) применяют 1—2 %-е растворы, реже — 5 %-й раствор в объеме не свыше 20 мл.

Растворы лидокаина совместимы с адреналином; прибавляют их темпоре 1 %-й раствор адреналина гидрохлорида по 1 капле на 10 мл раствора лидокаина, но не более 5 капель на все количество раствора.

Побочное действие. Головная боль, головокружение, нарушение сна, беспокойство. При чрезмерно быстром в/в введении, а также у пациентов с повышенной чувствительностью возможны судороги, тремор, парестезии, дезориентация, эйфория, шум в ушах, замедленная речь. При применении высоких доз лидокаина возможны брадикардия, замедление проводимости, артериальная гипотензия. Аллергические реакции.

Противопоказания. Выраженная брадикардия, выраженная артериальная гипотония, кардиогенный шок, тяжелые формы хронической сердечной недостаточности, повышенная чувствительность к препарату. Следует с осторожностью назначать при выраженных нарушениях функции печени и почек.

7.8. Тактика фармакотерапии нестабильной стенокардии

В настоящее время под нестабильной стенокардией понимают период обострения ИБС, характеризующийся качественным и количественным изменением течения стенокардии напряжения, особенно стенокардии покоя, сопровождающийся высоким риском развития острого инфаркта миокарда. В большинстве случаев это состояние обусловлено расщеплением или разрывом атеросклеротической бляшки с образованием пристеночного тромба и повышением тонуса коронарных артерий.

К появлению трещины или разрыва атеросклеротической бляшки в большинстве случаев приводит резкое изменение коронарной гемодинамики, развившееся вследствие существенного повышения тонуса симпатической нервной системы, как правило, ее гиперактивности. Вследствие деструкции поверхности атеросклеротической бляшки обнажается ее тромбоактивная поверхность, на которой начинают активно протекать процессы адгезии (свойство тромбоцитов прилипать к поврежденной поверхности) и агрегация (склеивание между собой) тромбоцитов, что влечет за собой образование так называемого *тромбоцитарного тромба* (рис. 28). Выделяющиеся в процессе агрегации биологически активные вещества, в частности, тромбоксан A^2 могут провоцировать развитие спазма коронарной артерии в месте расположения поврежденной атеросклеротической бляшки. Тромбоцитарный тромб и спазм прилегающего сегмента коронарной артерии могут существенно ограничить коронарный кровоток по поврежденному сосуду, что клинически может проявляться ухудшением течения стабильной стенокардии напряжения вплоть до развития тяжелых ангинозных приступов стенокардии покоя, сопровождающихся появлением ишемических изменений на ЭКГ (подъем или депрессия сегмента ST; см. рис. 11).

По особенностям течения нестабильной стенокардии выделяют следующие ее клинические варианты.

1. Увеличение числа и интенсивности приступов стабильно протекавшей в течение длительного времени стенокардии напряжения и покоя. Этот вариант обострения ИБС обычно обозначается как *прогрессирующая стенокардия*.

2. Появление приступов стенокардии покоя (спонтанной стенокардии) в тех случаях, когда ранее имелаась только стенокардия напряжения.

3. Возникновение одного или нескольких длительных (свыше 15 мин) интенсивных ангинозных приступов, требующих более активных лечебных мер, чем только прием нитроглицерина.

4. Появление приступов стенокардии впервые в жизни (*впервые возникшая стенокардия*), особенно в тех случаях, когда клиниче-

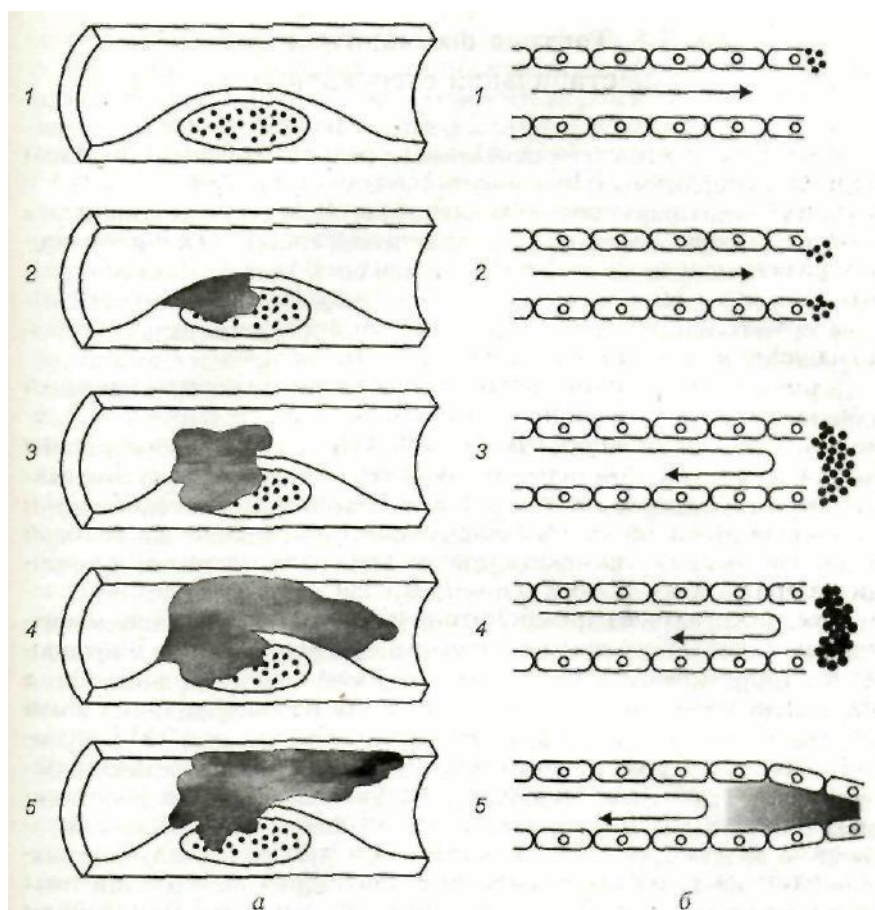


Рис. 28. Стадии развития и этапы формирования тромбоцитарного тромба:

а — стадии развития: 1 — атеросклеротическая бляшка, 2 — разрыв интимы и начало адгезии и агрегации тромбоцитов, 3 — этап развития пристеночного тромба (нарастание объема тромба в результате продолжающейся адгезии и агрегации тромбоцитов), 4 — острая тромбоцитарная окклюзия, 5 — хроническая окклюзия; *б* — этапы формирования: 1 — адгезия тромбоцитов, 2 — агрегация тромбоцитов, 3 — вязкостный метаморфоз, 4 — усиление фибрином, 5 — ретракция сгустка

ские проявления болезни начинаются со стенокардии покоя. К этой группе следует отнести и пациентов, у которых ангинозные приступы возникли после длительного (многие месяцы или годы) перерыва, или пациентов, у которых ангинозные приступы возобновились после успешного аортокоронарного шунтирования.

5. Появление стенокардии в раннем постинфарктном периоде (через 10—14 дней после возникновения инфаркта миокарда).

6. Вариантная стенокардия (стенокардия Принцметала), т. е. стенокардия покоя (спонтанная), приступы которой сопровожда-

ются электрокардиографическими признаками трансмуральной ишемии миокарда (т.е. подъемами сегментов ST) (см. стр. 140).

Пациенты с диагнозом нестабильная стенокардия в обязательном порядке подлежат срочной госпитализации в специализированное кардиологическое отделение, предпочтительно в блок интенсивной терапии.

Собственно фармакотерапия нестабильной стенокардии включает в себя три основных направления (этапа): 1) купирование болевого приступа; 2) стабилизация течения патологического процесса и профилактика осложнений — предупреждение возможного развития в ближайшие сутки острого инфаркта миокарда; 3) профилактика отдаленных осложнений, т.е. предупреждение возможного развития отдаленного (через несколько недель или месяцев) инфаркта миокарда.

С практической точки зрения, медицинский работник должен уметь быстро и эффективно купировать приступ ангинозных болей при стабильной и особенно при нестабильной стенокардии, так как затянувшийся ангинозный приступ может быть причиной возникновения угрожающих для жизни аритмий и/или острого инфаркта миокарда.

Купирование ангинозных болей начинают с сублингвального приема 1 таблетки (0,0005 г) нитроглицерина или 1 таблетки (10 мг) нифедипина. В случае отсутствия эффекта в течение 5 мин следует повторить прием нитроглицерина или нифедипина в той же дозе, после чего сразу же разжевать (но не глотать) 125—160 мг ацетилсалициловой кислоты. При отсутствии положительного результата от проводимой терапии в течение последующих 5—10 мин следует в зависимости от интенсивности ангинозных болей внутривенно ввести 2 мл 50 %-го раствора анальгина в одном шприце с 1—2 мл 1 %-го раствора димедрола, растворив их в 10 мл изотонического раствора хлорида натрия или в/в ввести 1 мл 1 %-го или 0,5 мл 2 %-го раствора промедола, растворив его в 10 мл изотонического раствора хлорида натрия.

В тех случаях, когда ангинозные боли сохраняются в течение 5—10 мин (после инъекции), следует говорить о развитии *ангинозного статуса*.

Пациенту с ангинозным статусом в/в вводят 1 мл 1 %-го раствора морфина или 1—2 мл смеси фентанила с дропериδοлом (в соотношении 1:1) и начинают внутривенную инфузию раствора нитроглицерина или изосорбида динитрата, в/в вводят 5000 ЕД гепарина (см. подробно стр. 206, 207, 212, 213).

Следует хорошо понимать, что тактика купирования ангинозного приступа у пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией определяется его интенсивностью и продолжительностью. В тех случаях, когда интенсивность болей высока и/или они длятся более 20 мин, следует сразу же после приема нитроглицерина или нифедипина (под язык) и назначения ацетилсалицило-

вой кислоты начать в/в введение наркотических анальгетиков. Необходимо также помнить, что у пациентов пожилого и старческого возраста, а также у ослабленных больных доза наркотических анальгетиков должна быть уменьшена вдвое (см. подробно стр. 202—204).

Далее, после купирования ангинозных болей, переходят к интенсивной фармакотерапии, ставящей своей целью прекращение прогрессирования патологического процесса и предупреждение возможности развития острого инфаркта миокарда.

Тактика фармакотерапии определяется тяжестью течения заболевания. Пациентам, у которых ангинозные приступы возникают реже 1 раза в сутки, обычно в первые двое-трое суток от начала приступа назначают (3-адреноблокаторы, например, пропранолол, по 20—40 мг 2—3 раза в сутки *per os*, подбирая дозу таким образом, чтобы ЧСС колебалась в пределах 60 уд./мин. Параллельно назначают ацетилсалициловую кислоту по 125—160 мг 1 раз в сутки *per os*. Больным с исходно низкой частотой сердечных сокращений р-адреноблокаторы заменяют на антагонисты ионов Ca^{++} из группы дилтиазема, например, дилтиазем по 90 мг 3 раза в сутки *per os*.

В тех случаях, когда ангинозные приступы развиваются у пациентов чаще 1 раза в сутки, тактика фармакотерапии зависит от особенностей течения патологического процесса.

Пациентам, у которых нестабильная стенокардия протекает по типу так называемой *«спастической нестабильной стенокардии»*, т.е. на ЭКГ во время приступа отмечается существенный подъем или депрессия сегмента ST, обычно в первые сутки от момента начала заболевания фармакотерапию проводят следующим образом:

антагонисты ионов Ca^{+4} из группы нифедипина, например, коринфар по 20 мг 3—4 раза в сутки *per os*. Суточную дозу можно увеличить до 120 мг/сутки + ацетилсалициловая кислота 125—160 мг 1 раз в сутки *per os*;

органические нитраты, например, нитроглицерин или нитросорбид 80—240 мг/сутки *per os* или 0,1 %-й раствор нитроглицерина в/в капельно в среднем со скоростью 25 мкг в 1 мин (подробно см. стр. 206, 207) + антагонисты ионов Ca^{++} из группы вера-памила, например, финоптин по 40—80 мг 3 раза в сутки *per os*. В случае необходимости суточную дозу финоптина можно увеличить до 320—600 мг/сут *per os* + ацетилсалициловая кислота 125—160 мг 1 раз в сутки *per os*.

Пациентам, у которых нестабильная стенокардия протекает без выраженных признаков спазма коронарной артерии, в первые сутки после купирования ангинозных болей фармакотерапию в зависимости от особенностей течения патологического процесса проводят следующим образом:

органические нитраты, например, нитросорбид по 20 мг 3—4 раза в сутки *per os*, при необходимости суточную дозу нитросорбида можно увеличить до 240 мг/сутки *per os* или 0,1 %-й раствор

нитроглицерина капельно со средней скоростью инфузии 25 мкг в минуту (подробно см. стр. 206, 207) + [3-адреноблокаторы, например, пропранолол по 20-40 мг 3—4 раза в сутки per os (дозу пропранолола можно увеличить до 240—400 мг/сутки per os; дозу подбирают таким образом, чтобы ЧСС колебалась в пределах 60 уд./мин); или 0,1 %-й раствор обзидана в/в медленно по 1 мг с интервалом 3—5 мин до урежения ЧСС в пределах 55—60 уд./мин с последующим переходом через 6—12 ч на прием (3-адреноблокаторов per os + ацетилсалициловая кислота по 125—160 мг 1 раз в сутки per os; антагонисты ионов Ca^{++} группы верапамила, например, финоптии по 80 мг 3 раза в сутки per os, в случае необходимости суточную дозу финоптина можно повысить до 320—600 мг/сут per os, параллельно назначают органические нитраты и ацетилсалициловую кислоту по выше приведенной схеме.

Схема фармакотерапии нестабильной стенокардии, протекающей на фоне сердечной недостаточности, строится следующим образом. В первые 2—3-е суток от момента купирования ангинозных болей пациенту назначают органические нитраты (нитроглицерин в/в или нитросорбид) + сердечные гликозиды + тиазид-ные или петлевые диуретики.

Дозы антиангинальных препаратов не отличаются от доз, применяемых при лечении нестабильной стенокардии, протекающей без явлений сердечной недостаточности, а дозы сердечных гликозидов и мочегонных ЛС подбираются индивидуально в зависимости от тяжести течения сердечной недостаточности.

В тех случаях, когда в первые двое суток не удастся добиться улучшения состояния больного или же в тех ситуациях, когда состояние пациента прогрессивно ухудшается, необходимо решать вопрос о целесообразности проведения транслюминальной баллонной дилатации частично обтурированной коронарной артерии или операции аортокоронарного шунтирования.

7.9. Тактика фармакотерапии острого инфаркта миокарда

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) — крайняя степень проявления ишемической болезни сердца, характеризуется образованием в сердце одного или нескольких очагов некроза, возникших вследствие острого нарушения коронарного кровообращения, и проявляется многообразными клиническими симптомами, тяжесть которых зависит от локализации очага некроза, характера нарушения сердечной деятельности и интенсивности рефлекторных реакций.

Острое нарушение коронарного кровотока (закупорка просвета коронарной артерии) чаще всего вызвано тромбом, образовавшимся на пораженной атеросклерозом стенке сосуда. В ряде случаев этот процесс может быть спровоцирован спазмом коронарной артерии,

приводящим не только к сужению ее просвета, но и нарушению целостности атеросклеротической бляшки. Не менее важным фактором риска является и усиление работы пораженного атеросклерозом сердца, вызванное значительными физическими и/или психоэмоциональными нагрузками. Возникающее в результате этого резкое увеличение потребности сердца в кислороде сопровождается выбросом катехоламинов, что, в свою очередь, еще больше повышает потребность миокарда в кислороде (вследствие увеличения ЧСС), что вызывает метаболические и электролитные (снижение содержания в кардиомиоцитах ионов K^+ и Mg^{++} и повышение концентрации ионов Na^+) нарушения, что влечет за собой уменьшение толерантности (переносимости) миокарда к гипоксии, снижение насосной функции сердца и т.д. Снижение насосной функции сердца, с одной стороны, вызывает застой в малом круге кровообращения, а с другой стороны, повышает активность симпатoadrenalовой и ренин-ангиотензин-активирующей системы и, как следствие этого, повышение общего периферического сопротивления. На фоне снижения сократительной способности миокарда чрезмерное повышение общего периферического сопротивления становится фактором, провоцирующим увеличение постнагрузки на поврежденный ишемией миокард, что еще больше нарушает его сократительную функцию. Падение насосной функции сердца приводит к неадекватному кровоснабжению тканей мозга, почек и т.д. Параллельно с этим происходит изменение реологических свойств крови (повышение ее вязкости), расстройство микроциркуляции и повышение агрегационной активности тромбоцитов.

Обычно инфаркт миокарда классифицируют или по месту локализации очага некроза, или по особенностям его клинического течения.

По особенности локализации очага некроза инфаркт миокарда можно классифицировать несколькими способами.

По локализации очага некроза в отношении камер сердца: инфаркт левого желудочка (наиболее часто), инфаркт правого желудочка, инфаркт обоих желудочков, инфаркт предсердий.

По локализации очага некроза в отношении левого желудочка: инфаркт передней стенки левого желудочка, инфаркт задней стенки левого желудочка, перегородочный инфаркт, циркулярный верхушечный инфаркт и т.д.

По локализации очага некроза в отношении стенки желудочка:

субэпикардальный инфаркт миокарда. Вариант локализации, при котором зона некроза располагается в непосредственной близости к эпикарду (рис. 29, а);

субэндокардальный инфаркт миокарда (зона некроза расположена в непосредственной близости к эндокарду, рис. 29, б);

интрамуральный инфаркт миокарда (зона некроза располагается в толще миокарда, не прилегая ни к эпикарду, ни к эндокарду, рис. 29, в);

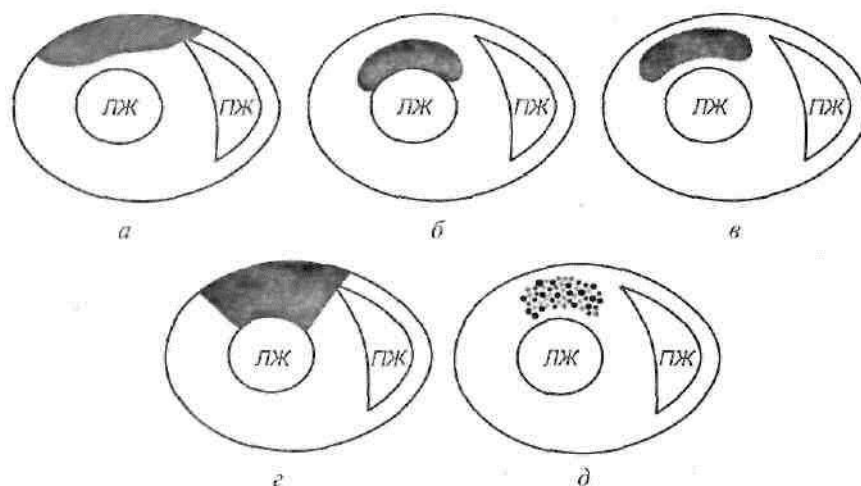


Рис. 29. Локализация инфаркта миокарда:

а — субэпикардальная; *б* — субэндокардиальная; *в* — интрамуральная; *г* — трансмуральная; *д* — мелкоочаговая; ЛЖ, ПЖ — левый и правый желудочки соответственно; темный участок — зона некроза

трансмуральный инфаркт миокарда (зона некроза захватывает все слои стенки сердца — эпикард, миокард, эндокард, рис. 29, г);

инфаркт сосочковых мышц (зона некроза захватывает сосочковые мышцы, в результате чего развивается недостаточность митрального клапана и быстро прогрессирующая левожелудочковая недостаточность);

мелкоочаговый инфаркт миокарда (патологический процесс развивается в результате тромбоза нескольких мелких ветвей коронарной артерии, вследствие чего в миокарде образуется несколько небольших участков некроза, рис. 29, д).

По особенностям клинической картины острый инфаркт миокарда подразделяют: на болевой; астматический; абдоминальный (гастралгический); аритмогенный; мозговой (цереброваскулярный); бессимптомный или малосимптомный.

Кроме того, по тяжести клинической картины ОИМ подразделяют на неосложненный и осложненный инфаркт миокарда.

Во временном аспекте в течении инфаркта миокарда выделяют следующие периоды: острейший — период ангинозного статуса; острый — первые 3—7 дней от момента начала ангинозного приступа; подострый — с конца первой недели по четвертую неделю включительно; постинфарктный период.

Безусловно, дифференцированная фармакотерапия ОИМ проводится с учетом особенностей его течения и тяжести состояния пациента (интенсивности и длительности болевого синдрома, уровня АД, величины ЧСС, наличия или отсутствия нарушений

сердечного ритма и застоя в легких, особенностей психоэмоционального статуса, сопутствующих заболеваний и т.д.)- Однако вне зависимости от локализации и особенностей клинического течения острого инфаркта миокарда принципиальная тактика его фармакотерапии как на догоспитальном, так и на госпитальном этапах лечения строится следующим образом: купирование ангинозного (болевого) приступа; лечение и вторичная медикаментозная профилактика угрожающих жизни нарушений сердечного ритма; восстановление коронарного кровотока; разгрузка миокарда; коррекция реологических свойств крови (предотвращение прогрессировать! внутрикоронарного тромбоза и возникновения тромбозомболических осложнений).

Приступая к лечению ОИМ, следует хорошо понимать, что первые минуты и часы от момента его начала — это время, когда фармакотерапия наиболее эффективна и чем раньше будет начато лечение, тем больше шансов на уменьшение площади некроза и, следовательно, улучшение прогноза этого крайне тяжелого заболевания.

Пациента с ОИМ или с подозрением на острый инфаркт миокарда следует немедленно перевести в горизонтальное положение (лежа, полуположа, полусидя — в зависимости от интенсивности застойных явлений в легких), дать ему сублингвально 2 таблетки нитроглицерина (если систолическое АД не ниже 90 мм рт. ст.) и 1/2 таблетки аспирина (разжевать и держать во рту). Начать оксигенотерапию. Ингаляция кислорода показана всем пациентам с острым инфарктом миокарда, так как гипоксия развивается практически у всех больных с этой патологией и сопровождается такими нежелательными побочными эффектами, как увеличение ЧСС, нарушение сократительного статуса сердечной мышцы, нестабильность АД и т.д. Особенно оксигенотерапия рациональна в тех случаях, когда ангинозный приступ сопровождается цианозом, одышкой, явлениями сердечной недостаточности или протекает на фоне обструктивных заболеваний легких. Ингаляция кислорода вызывает повышение напряжения кислорода в артериальной крови и понижение уровня в ней углекислоты. Снижение концентрации углекислоты в артериальной крови уменьшает активность не только дыхательного, но и сосудодвигательного центра, что приводит к урежению ЧСС и понижению тонуса симпатической нервной системы. Кроме того, увеличение парциального давления кислорода улучшает функциональное состояние поврежденного ишемией миокарда.

Пациентам с неосложненным инфарктом миокарда оксигенотерапию проводят кислородно-воздушной смесью, содержащей 35—40 объемных процента кислорода. Ингаляцию чистым кислородом проводят только больным с осложненным инфарктом миокарда (отек легких, кардиогенный шок). Обычно кислородно-воздушная смесь подается через носовой катетер со скоростью 3—

4 л/мин. Длительность ингаляции определяется индивидуально, в зависимости от тяжести состояния больного.

Параллельно с оксигенотерапией произвести катетеризацию кубитальной вены и ввести в/в наркотический анальгетик, например, 1 мл 1 %-го раствора (10 мг) морфина. Существует несколько схем введения морфина: самая простая в/в медленно (в течение 5—15 мин) 1 мл 1 %-го раствора морфина, предварительно растворив его в 10 мл изотонического раствора хлорида натрия. Обезболивающий эффект развивается через 1—3 мин, достигает максимума через 5—10 мин и длится более 2 ч. Однако при таком способе введения морфина возможно резкое угнетение дыхания, появление рвоты, брадикардии, развитие артериальной гипотонии. Поэтому более рациональным способом является дробное введение морфина: 1 мл 1 %-го раствора разводят в 9 мл изотонического раствора хлорида натрия и вводят в/в по 2 мл раствора, т.е. по 2 мг морфина, медленно, с интервалами между введениями 2—3 мин до наступления стабильного анальгетического эффекта (полное купирование боли) или до суммарной дозы 10 мг (все 10 мл раствора). В тех случаях, когда после инъекции морфина развивается брадикардия, необходимо сразу же в/в ввести 0,3—1,0 мл 0,1 %-го раствора атропина. В случае угнетения дыхания в/в вводят 1 мл раствора налорфина или налоксона.

Следует помнить, что у **пациентов пожилого и старческого возраста доза морфина не должна превышать 0,5 мл 1 %-го раствора (5 мг).**

У пациентов пожилого возраста, а также у лиц с нижним инфарктом миокарда во избежание осложнений (нарушение дыхания, рвота, брадикардия, гипотония) рационально использовать 2 %-й раствор промедола. У этой категории пациентов его вводят в/в дробно (аналогично морфину) или же в одном шприце с транквилизатором диазепамом (седуксен, реланиум). Обычно комбинируют 10 мг промедола (1 мл 1 %-го или 0,5 мл 2 %-го раствора) и 10 мг диазепама (2 мл 0,5 %-го раствора). Препараты набирают в один шприц и растворяют в 17 мл изотонического раствора хлорида натрия. Вводят в/в медленно по 4 мл с интервалом в 5 мин до достижения эффекта или суммарной разовой дозы.

Другим наркотическим анальгетиком, который широко применяется для купирования болевого синдрома при остром инфаркте миокарда, является фентанил. По своей анальгетической активности фентанил в 80—100 раз превосходит морфин, однако обладает существенно меньшей продолжительностью действия (15—30 мин после в/в введения). Обычно для купирования болевого синдрома в/в вводят 0,5—2 мл 0,005 %-го раствора фентанила, растворив его в 10 мл изотонического раствора хлорида натрия. Анальгетический эффект препарата начинается через 1—3 мин, достигает максимума через 3—5 мин, но длится не более 30 мин. В случае необходимости инъекцию фентанила можно повто-

рять через 20—40 мин. Следует помнить, что при быстром в/в введении препарата возможно развитие моторного (двигательного) возбуждения, бронхоспазма, брадикардии, угнетения дыхания. Брадикардию и угнетение дыхания устраняют так же, как и в случае морфина (см. выше).

Для усиления и пролонгации эффекта фентанила его комбинируют в одном шприце с нейролептиком дропериолом. Такой способ обезболивания называется *нейролептанальгезией*.

Дропериол относится к группе нейролептиков, однако помимо нейролептической (антипсихотической) активности обладает способностью угнетать центральные α -адренореактивные структуры, уменьшать выброс норадреналина и обладает выраженным противошоковым, седативным и противорвотным действием. Препарат расширяет периферические артерии, понижает общее периферическое сопротивление и АД, т.е. понижает постнагрузку на миокард, уменьшает гидростатическое давление в малом круге кровообращения и понижает прессорное и аритмогенное действие норадреналина. При в/в введении дропериола его действие начинается через 2—5 мин, достигает максимума к 30 минуте и продолжается 1—4 ч.

Следует помнить, что дропериол является α -адреноблокатором и введение на его фоне α - и (3-адреностимулятора адреналина может вызвать парадоксальное снижение АД (вследствие реализации лишь 0-адреностимулирующего компонента действия адреналина).

У пациентов с острым инфарктом миокарда для обеспечения нейролептанальгезии дропериол вводят в/в совместно с фентанилом. Оптимальная доза дропериола 0,0001 г/кг. Обычно 0,5 — 2 мл фентанила и такое же количество 0,25 %-го раствора дропериола растворяют до 20 мл изотоническим раствором хлорида натрия или 5 %-ным раствором глюкозы и вводят в/в медленно в течение 5—10 мин. В определенных случаях соотношение фентанила и дропериола в смеси допустимо изменять. У пациентов старческого возраста или лиц весом меньше 50 кг доза фентанила — 1 мл 0,005 %-го раствора. Дозу дропериола также можно изменять в зависимости от величины систолического АД (при АД 100 мм рт. ст. — 1 мл 0,25 %-го раствора; при АД 120 мм рт. ст. — 2 мл, при АД 160 мм рт. ст. — 3 мл).

Существует готовая лекарственная форма — препарат *таламонал*, содержащий в 1 мл 0,05 мг фентанила и 2,5 мг дропериола. Для нейролептанальгезии у пациентов с острым инфарктом миокарда вводят в/в медленно (5—10 мин) 1—2 мл раствора таламонала, растворив его в 20 мл изотонического раствора хлорида натрия или 5 %-го раствора глюкозы.

У пациентов с острым инфарктом миокарда нейролептанальгезия помимо купирования болевого синдрома снимает психомоторное возбуждение, вызывает сонливость. Нейролептанальгезия

эффективна для профилактики и лечения кардиогенного шока и отека легких.

Помимо нейролептанальгезии для купирования болевого синдрома у пациентов с острым инфарктом миокарда можно использовать *атаранальгезию*, т. е. совместное в/в введение в одном шприце наркотического анальгетика морфина или фентанила и транквилизатора диазепама. При применении такой комбинации у пациентов, как правило, быстро купируется болевой синдром, снимается психомоторное возбуждение, понижается мышечный тонус и они погружаются в неглубокий медикаментозный сон. На гемодинамику атаранальгезия существенного влияния не оказывает. Однако следует помнить, что атаранальгезия вызывает мышечную релаксацию, вследствие чего возможно западание языка (профилактика — введение пациенту воздуховода).

Обычно для проведения атаранальгезии в один шприц набирают 1—2 мл 0,005 %-го раствора фентанила и 2 мл 0,5 %-го раствора диазепама, растворяя их в 16—17 мл изотонического раствора хлорида натрия. Вводят дробным способом в/в медленно (5—10 мин) по 4 мл с интервалом в 5 мин до достижения желаемого эффекта или до достижения суммарной разовой дозы. Фентанил в смеси можно заменить на 1 мл 1 %-го раствора морфина.

Безусловно, наркотические анальгетики эффективно купируют болевой синдром, сопровождающий острый инфаркт миокарда, однако свойственные им побочные эффекты: брадикардия, рвота, гипотония, угнетение дыхания, повышение тонуса сфинктеров гладкой мускулатуры, незначительная продолжительность действия, психическая и физическая зависимость, относительно узкая терапевтическая широта и т.д. — ставят вопрос о необходимости поиска новых ЛС, обладающих высокой анальгетической активностью, но лишенных побочных эффектов, присущих наркотическим анальгетикам.

В настоящее время для купирования болевого синдрома при остром инфаркте миокарда достаточно часто используют анестетик натрия оксибутират. Натрия оксибутират (натриевая соль гам-ма-оксимасляной кислоты, ГОМК) является естественным метаболитом организма человека. Эндогенная ГОМК содержится в тканях мозга и принимает участие в регуляции тормозных процессов в ЦНС, экзогенная ГОМК оказывает на организм седативное действие, а в больших дозах вызывает сон и состояние наркоза. Собственной анальгетической активностью не обладает, но усиливает и потенцирует действие анальгезирующих ЛС.

Натрия оксибутират не влияет на чувствительность дыхательного центра, поэтому в отличие от других средств для наркоза сон, вызванный натрием оксибутиратом, не сопровождается существенными изменениями вентиляции и газообмена в легких. Препарат обладает выраженной антигипоксической активностью, т.е. повышает устойчивость жизненно важных органов и тканей орга-

низма к нехватке кислорода. Натрия оксibuтират оказывает на организм противошоковое действие, улучшает сократительную способность миокарда и микроциркуляцию, увеличивает печеночный и почечный кровоток. Препарат понижает внутриклеточный ацидоз путем усиления поступления в клетки ионов K^+ , которые, в свою очередь, вытесняют из клеток ионы H^+ . Натрия оксibuтират практически не влияет на гемодинамику, однако у пациентов с исходной тахикардией вызывает уменьшение числа сердечных сокращений.

В связи с повышением под влиянием натрия оксibuтирата устойчивости миокарда и тканей головного мозга к гипоксии препарат особенно показан в постреанимационном периоде у пациентов, перенесших клиническую смерть вследствие фибрилляции желудочков.

У пациентов с ОИМ для достижения глубокого медикаментозного сна натрия оксibuтират вводят в/в из расчета 70—120 мг/кг физически крепким людям и из расчета 50—70 мг/кг пожилым и ослабленным пациентам. Обычно начинают с в/в введения 20 мл 20 %-го раствора со скоростью не более 1 мл/мин, а затем переходят на поддерживающее медленное капельное в/в введение натрия оксibuтирата, растворив 10—20 мл 20 %-го раствора в 500 мл 5 %-го раствора глюкозы. Дозу и длительность инфузии подбирают индивидуально. Как правило, сон наступает через 5—7 мин от момента начала введения и длится 1—2 ч и более. Если боль и возобновляется, то не ранее чем через 4—6 ч. Натрия оксibuтират противопоказан пациентам с выраженной гипокалиемией, высоким АД и АВ-блокадой III степени.

В тех случаях, когда боль не удается купировать традиционной фармакотерапией или она быстро возобновляется, рационально применение ингаляции закиси азота в смеси с кислородом. Начинают с ингаляции закиси азота в соотношении с кислородом 4:1 или 3:1, а затем, по достижении обезболивающего эффекта, переходят на соотношение 1:1 (подробно см. стр. 182). Закись азота не оказывает неблагоприятного влияния ни на дыхательную, ни на сердечно-сосудистую систему, особенно удобна в условиях скорой помощи. Однако следует помнить, что у пациентов до появления обезболивающего эффекта (через 3—10 мин) наложение маски может вызвать чувство мнимого удушья.

Следует также отметить, что определенное обезболивающее действие у пациентов с острым инфарктом миокарда оказывают органические нитраты, (3-адреноблокаторы, гепарин.

Сразу же после введения обезболивающих ЛС переходят к терапии, направленной на снижение нагрузки на миокард и профилактику злокачественных (опасных для жизни) нарушений сердечного ритма.

Снижение нагрузки на сердечную мышцу или разгрузка миокарда, т.е. снижение его потребности в кислороде — один из ос-

новых этапов в фармакотерапии острого инфаркта миокарда, направленный на максимальное ограничение зоны некроза.

В настоящее время для этой цели, как правило, используются органические нитраты — нитроглицерин или изосорбид динитрат для в/в введения. Кардиопротективный эффект органических нитратов обусловлен их способностью уменьшать преднагрузку на миокард, улучшать коронарное кровообращение и снижать интенсивность симпатических воздействий на сердечную мышцу. Все это влечет за собой понижение потребности миокарда в кислороде. При правильно подобранной скорости инфузии органических нитратов АД снижается незначительно. Однако следует помнить, что у пациентов с диафрагмальным инфарктом миокарда возможно развитие резкой брадикардии и гипотонии. В этом случае уровень АД корректируют замедлением скорости инфузии органических нитратов, а брадикардию — внутривенным введением 0,3—0,5 мл 0,1 %-го раствора атропина. Также необходимо подчеркнуть, что готовить раствор нитроглицерина для в/в инфузии следует только в стеклянных флаконах, так как пластиковые (полихлорвиниловые) флаконы адсорбируют на своих стенках от 20 до 80 % растворенного во флаконе нитроглицерина. Желательно также при инфузии препарата использовать и специальные системы для переливания жидкости.

В тех случаях, когда есть возможность выбрать один из нескольких препаратов нитроглицерина для в/в инъекции (нитро-бид, нитростат, нитропал, 1 %-й раствор нитроглицерина в спирте, перлинганит, нитро, нитро-мак), предпочтение следует отдать нитропалу или перлинганиту, так как в этих лекарственных формах нитроглицерина незначительно присутствуют спирты, пропиленгликоль и калий. Это обусловлено тем, что растворители нитроглицерина (спирты и пропиленгликоль) могут вызвать: спирты — кардиодепрессивный эффект; пропиленгликоль — повысить осмотическое давление плазмы крови, вызвать ацидоз и снизить эффективность прямого антикоагулянта гепарина; избыточная концентрация калия может спровоцировать развитие фибрилляции желудочков.

Раствор нитроглицерина для инфузии готовят следующим образом. Как правило, нитроглицерин для в/в введения выпускается различными фирмами-изготовителями в ампулах по 5, 10 и 25 мл, содержащих в 1 мл раствора 0,8, 1 и 5 мг нитроглицерина. Ампульный раствор нитроглицерина (за редким исключением) в чистом виде не используют, а обязательно перед употреблением растворяют в изотоническом растворе хлорида натрия или 5 %-м растворе глюкозы. Для удобства используют следующие разведения: 200, 100 и 50 мкг/мл. Например, для того, чтобы получить желаемую концентрацию, ампулу 10 мл, содержащую 50 мг нитроглицерина (5 мг в 1 мл), разводят до 250 мл изотоническим раствором хлорида натрия, при этом концентрация препарата

составляет 200 мкг/мл; если растворить нитроглицерин до 500 мл, то концентрация нитроглицерина составляет 100 мкг/мл и т.д. С практической точки зрения удобен готовый раствор нитроглицерина, содержащий 100 мкг/мл, так как при этом в одной капле раствора содержится 5 мкг препарата, т.е. его начальная доза (согласно международным фармакопейным стандартам объем одной капли воды при температуре 20 °С составляет 50 мкл, таким образом, в 1 мл содержится 20 капель).

Обычно у пациентов с острым инфарктом миокарда инфузию нитроглицерина начинают со скоростью 5 мкг/мин, постепенно (каждые 3—5 мин) повышая дозу до получения желаемого эффекта или снижения уровня систолического АД на 15—20 %, но не ниже 90 мм рт. ст. Оптимальная скорость инфузии чаще всего колеблется в пределах 40—60 мкг/мин. Максимально допустимая скорость инфузии — 150—200 мкг/мин. Длительность инфузии — от нескольких часов до нескольких суток. Следует также помнить, что при инфузии нитроглицерина более 48 ч увеличивается возможность развития толерантности к нитратам. По окончании инфузии переходят на прием неорганических нитратов per os или же назначают другие лекарственные формы (трансдермальные, буккальные и т.д.).

Противопоказанием к назначению нитроглицерина для в/в введения является гиперчувствительность к нитратам, резкая гипотония (АД систолическое ниже 90 мм рт. ст.), тампонада сердца, острое нарушение мозгового кровообращения.

Инфузию изосорбида динитрата у пациентов с острым инфарктом миокарда проводят следующим образом. Пять ампул по 10 мл (каждая ампула содержит 0,01 г препарата, т.е. суммарная доза препарата будет равна 0,05 г) или флакон объемом 50 мл, содержащий 0,05 г изосорбида динитрата, разводят до 500 мл изотоническим раствором хлорида натрия или 5 %-м раствором глюкозы. При этом концентрация препарата составляет 100 мкг/мл. Начальная скорость инфузии составляет 30—35 мкг/мин. Скорость инфузии увеличивают каждые 5—15 мин до достижения желаемого эффекта или снижения систолического АД до 90 мм рт. ст. При снижении АД ниже 90 мм рт. ст. скорость инфузии уменьшают или временно прекращают. Максимальная скорость инфузии составляет 500—535 мкг/мин. Длительность инфузии от нескольких часов до нескольких суток. Инфузию препарата прекращают постепенно, с последующим переходом на сублингвальные или пероральные лекарственные формы изосорбида динитрата.

Необходимо подчеркнуть, что раствор изосорбида динитрата, в отличие от растворов нитроглицерина, не содержит спирта.

Противопоказания: шок, резкая гипотония, стеноз аортального или митрального клапана, обструктивная кардиомиопатия, геморрагический инсульт, токсический отек легких, повышенное внутричерепное давление.

Не менее оправданно применение при остром инфаркте миокарда (3-адреноблокаторов. Эти препараты уменьшают сократимость миокарда и урежают ЧСС и тем самым понижают потребность сердечной мышцы в кислороде и, как следствие, ограничивают зону некроза. Кроме того, р-адреноблокаторы увеличивают время диастолического расслабления миокарда, т. е. удлиняют время диастолической коронарной перфузии. Помимо этого, раннее назначение Р-адреноблокаторов позволяет снизить напряжение стенок желудочков сердца, что способствует профилактике разрывов миокарда. Не менее важен и антиаритмический эффект р-адреноблокаторов, т. е. их способность предотвращать развитие злокачественных (опасных для жизни) нарушений сердечного ритма.

Наиболее часто для лечения пациентов с острым инфарктом миокарда используют неселективный р-адреноблокатор без ВСА пропранолол (обзидан). Обзидан выпускается в ампулах по 5 мл, содержащих 1 мг препарата в 1 мл, т.е. в виде 0,1 %-го раствора. Препарат растворяют в 15 мл изотонического раствора хлорида натрия и вводят в/в медленно по 1 мг (4 мл) с интервалами 3—5 мин до стабильного урежения ЧСС в пределах 60 уд./мин (максимальная разовая доза в/в — 10 мг) с последующим переходом через 6—12 ч на пероральный прием препарата.

Действие препарата при в/в введении начинается через 3—5 мин, достигает максимального эффекта через 10—20 мин; продолжительность действия — до 4 ч.

На современном этапе р-адреноблокаторы при отсутствии противопоказаний рассматривают как обязательный компонент фармакотерапии острого инфаркта миокарда.

Следует помнить, что Р-адреноблокаторы **противопоказаны** при резкой брадикардии, АВ-блокаде II—III степени, выраженной гипотонии, бронхообструктивном синдроме, кардиогенном шоке и тяжелой сердечной недостаточности без выраженной тахикардии.

В целях повышения толерантности (переносимости) миокардом ишемии и профилактики нарушений ритмической активности сердца за счет увеличения внутриклеточных запасов ионов K^+ и Mg^{++} при острой фазе инфаркта миокарда целесообразно использование «поляризующей» смеси (500 мл 5 %-го раствора глюкозы, 6 ЕД инсулина, 1,5 г калия хлорида и 2,5 г магния сульфата. В случае отсутствия калия хлорида и магния сульфата возможна их замена 20 мл раствора панангина), которую вводят капельно в/в.

Безусловно, лечение острого инфаркта миокарда необходимо проводить под постоянным контролем ЭКГ. В тех случаях, когда нет возможности осуществлять мониторный контроль ЭКГ, необходимо постоянно следить за ЧСС, так как максимальная смертность в первые часы острого инфаркта миокарда обусловлена развитием злокачественных нарушений ритмической активности сердца, переходящих в **первичную фибрилляцию желудочков**. Для на-

рушений сердечного ритма при инфаркте миокарда характерно чередование и/или сочетание различных видов аритмий и блокад, быстрая их трансформация, особенно желудочковой экстрасистолы и желудочковой тахикардии. Такие особенности аритмогенеза при остром инфаркте миокарда позволили американскому кардиологу Б. Лауну ввести понятие «электрическая нестабильность миокарда». Поэтому одним из наиболее важных компонентов фармакотерапии в первые часы инфаркта миокарда является терапия и вторичная профилактика злокачественных (угрожающих жизни) желудочковых аритмий. Особое внимание следует уделять пациентам с исходно высокой ЧСС, а также пациентам с желудочковой экстрасистолы в тех случаях, когда частота одиночных экстрасистол больше 6 в одну минуту; при наличии парных и групповых экстрасистол, полиморфной экстрасистолы, ранних экстрасистол (желудочковые экстрасистолы типа «R на T»). Помимо высокого риска развития внезапной сердечной смерти желудочковая тахикардия сама по себе существенно усугубляет течение недостаточности кровообращения.

Несмотря на то, что в медицинской литературе в течение последних 15 лет ведется оживленная дискуссия об эффективности медикаментозной профилактики внезапной коронарной смерти, чем раньше от момента ангинозного приступа начата профилактическая антиаритмическая терапия, тем лучше будет прогноз. Особенно важно эффективное проведение такой профилактики на догоспитальном этапе. Наиболее оправданно использование для этой цели β -адреноблокаторов, так как они, как уже отмечалось выше (см. стр. 163, 164), способны предупреждать развитие злокачественных нарушений ритмической активности сердца у пациентов с острым инфарктом миокарда.

Как правило, для лечения и вторичной профилактики злокачественных нарушений ритма сердца, т.е. профилактики внезапной коронарной смерти, у пациентов с острым инфарктом миокарда используют антиаритмик IV класса лидокаин.

Традиционно лечение желудочковых нарушений ритма сердца лидокаином начинают с болюсного (струйного) введения препарата. Для этой цели 0,06—0,1 г лидокаина (соответственно 3—5 мл 2 %-го раствора) разводят в 10 мл физиологического раствора и вводят в/в в течение 3—5 мин. Выбор дозы осуществляется в зависимости от массы тела больного — 1 мг на 1 кг массы тела больного (1 мл 2 %-го раствора лидокаина содержит 20 мг лидокаина). Поскольку лидокаин очень быстро разрушается в печени, сразу же после болюсного введения переходят к капельному введению лидокаина со средней скоростью 2 мг/мин. Для этой цели 12 мл 2 %-го раствора лидокаина разводят в 250 мл физиологического раствора; средняя скорость инфузии — 17 капель в минуту.

Однако, так как в условиях скорой медицинской помощи, особенно при транспортировке больного из квартиры в маши-

ну, трудно точно дозировать препарат, целесообразно использовать дробный способ введения лидокаина, т.е. повторять внутривенные струйные инъекции лидокаина: 80 мг — 4 мл 2 %-го раствора в 10 мл физиологического раствора — каждые 25—30 мин или 40 мг — 2 мл 2 %-го раствора в 10 мл физиологического раствора каждые 15—25 мин.

В тех случаях, когда нет возможности произвести в/в введение препарата, его вводят в/м — однократно в дельтавидную мышцу вводят 0,3—0,6 г (1,5—3 ампулы 10 %-го раствора). В случае необходимости инъекцию можно повторить через 3 ч. Следует помнить, что лидокаин при в/м введении менее эффективен. Вместе с тем, внутримышечная инъекция лидокаина позволяет поддерживать терапевтическую концентрацию препарата в течение 1,5—3 ч.

Существует и комбинированный способ введения лидокаина — в/в струйно вводят 0,08 г препарата, т.е. 4 мл 2 %-го раствора, в 10 мл физиологического раствора, затем в/м вводят еще 0,4 г препарата, т.е. 4 мл 10 %-го раствора. В случае необходимости внутримышечную инъекцию повторяют каждые 3 ч.

Принципиально к экстренному введению лидокаина надо быть готовым у всех пациентов с острым инфарктом миокарда. Однако в особую группу риска следует выделить больных, у которых ангинозный приступ протекает на фоне злокачественных нарушений сердечного ритма. У этой категории пациентов инфузию лидокаина следует начинать одномоментно или даже раньше в/в введения анальгетиков, а затем уже перейти к параллельной инфузии органических нитратов.

При в/в болюсном введении лидокаина его действие начинается через 10—30 с, достигает максимального эффекта в течение 45—90 с и длится до 20 мин после инфузии.

В случае отсутствия лидокаина возможно использование других антиаритмических ЛС ТВ класса — мексилетина, пиромекаина, тримекаина.

Введение мексилетина начинают с в/в введения 125—250 мг ($\frac{1}{2}$ —I ампула) в течение 5—10 мин с последующей в/в инфузией 250—500 мг (1—2 ампулы), разведенных в 500 мл 5 %-го раствора глюкозы или изотонического раствора хлорида натрия в течение 3,5—4 ч. Инфузию препарата проводят под постоянным контролем ЭКГ.

При неэффективности лидокаина или других антиаритмических ЛС этого класса возможно применение антиаритмика IA класса но во каинам и да.

В неотложных случаях новокаиномид вводят в/в струйно со скоростью не более 100 мг/мин или дробно по 200 мг через 5 мин до купирования аритмии. Суммарная доза новокаиномид не должна превышать 1000 мг (10 мл 10 %-го раствора) или 17 мг/кг. Превышение дозы в 1000 мг при в/в введении препарата мало влияет на его антиаритмическую активность, но резко увеличивает частоту

и выраженность побочных реакций. При исходной тенденции к артериальной гипотензии новокаинамид вводят в одном шприце с 0,25—0,5 мл 1 %-го раствора мезатона или 0,1—0,2 мл 0,2 %-го раствора норадреналина. Для точного дозирования указанных средств необходимо их предварительно развести, добавив в шприц к 1 мл мезатона или норадреналина 9 мл изотонического раствора натрия хлорида. Если необходимо ввести 0,2 мл препарата, то для инъекции оставляют 2 мл полученного раствора, если 0,3 — то 3 мл и т.д.

Следует помнить, что в отличие от лидокаина, который практически не влияет на проводимость и сократимость миокарда, новокаинамид при в/в введении (особенно быстро) может вызвать резкое падение АД.

Помимо новокаинамида для профилактики внезапной коронарной смерти у пациентов с острым инфарктом миокарда, осложненным нарушением ритма сердца, возможно в/в введение антиаритмика III класса амиодарона. Препарат вводят в/в в начальной дозе 5 мг/кг в течение 15 мин (1 мл раствора амиодарона содержит 50 мг препарата), а затем переходят на поддерживающую инфузию, растворив для этого 300 мг амиодарона (2 ампулы) в 250 мл 5 %-го раствора глюкозы. Инфузию осуществляют в течение 2 ч.

В тех случаях, когда профилактическая терапия желудочковой экстрасистолии и тахикардии оказывается неэффективной и нормальный синусовый ритм не удалось восстановить в течение 20—30 мин, особенно в случаях нестабильной гемодинамики, следует на фоне седативных ЛС или общей анестезии провести электрическую кардиоверсию, начиная с разряда мощностью 50—100 Дж, а при отсутствии эффекта — 200—360 Дж.

С электроимпульсной терапии следует начинать профилактику фибрилляции желудочков в тех случаях, когда на ЭКГ выявлена полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (вариант желудочковой тахикардии, при которой группы из двух и более желудочковых комплексов с одним направлением сменяются групповыми комплексами в другом направлении, рис. 30). Хотя и имеются сообщения о том, что тахикардия типа «пируэт» купируется струйным (за 1 мин) внутривенным введением сульфата магния — 8—10 мл 25 % раствора сульфата магния с последующим капельным введением препарата со скоростью 3—20 мг/мин. Допустимо через 5 мин повторить струйное в/в введение 8—10 мл 25 %-го раствора.

Не менее важным этапом лечения ОИМ является восстановление коронарного кровотока в зоне ишемии и коррекция реологических свойств крови, т.е. тромболитическая, антикоагулянтная и антиагрегантная терапия.

Описание тактики тромболитической терапии или тромболиза выходит за рамки настоящего учебника. Необходимо лишь

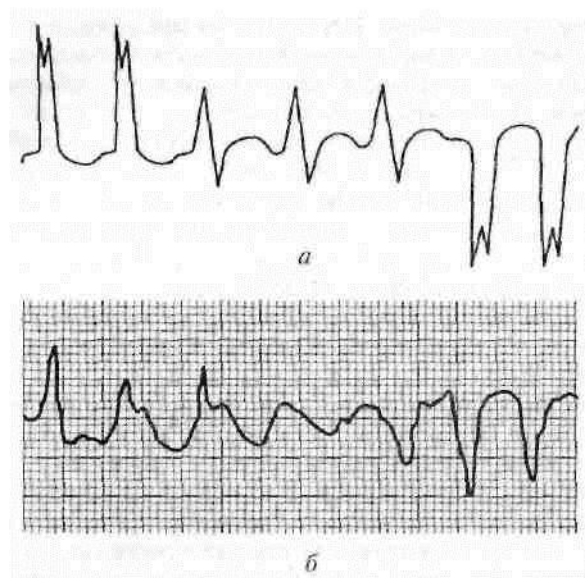


Рис. 30. Желудочковая тахикардия типа «пируэт»: а — схематическое изображение; б — ЭКГ, II стандартное отведение

подчеркнуть, что чем раньше от момента возникновения ангинозных болей начат тромболизис (растворение тромба, закупорившего коронарную артерию), тем он эффективнее. На современном этапе тромболизис проводят в специализированных кардиореанимационных отделениях с использованием таких ЛС, как стрептодеказа, стрептокиназа, урокиназа, тканевый активатор плазминогена и др.

Вне зависимости от того, будет или не будет проводиться тромболизис, пациентам с острым инфарктом миокарда при отсутствии противопоказаний назначают антикоагулянт прямого действия гепарин.

Гепарин представляет собой естественный (эндогенный), вырабатываемый в организме тучными клетками, противосвертывающий фактор крови. Совместно с фибринолизином он входит в состав физиологической антисвертывающей системы организма. Молекулы гепарина расположены на внутренней поверхности эндотелия сосудов и препятствуют тромбообразованию. Гепарин «тормозит» все три фазы свертывания крови: фазы образования тромбопластина, тромбина и фибрина, а также в определенной мере препятствует агрегации тромбоцитов.

Гепарин является прямым антикоагулянтом и непосредственно блокирует факторы свертывания, находящиеся в плазме крови (II, IX, X, XI и XII). Гепарин также повышает активность липопротеинлипазы — просветляющего фактора плазмы крови, что

способствует уменьшению адгезивности (способности прилипать к поврежденной сосудистой стенке) тромбоцитов. Гепарин — это физиологический антагонист альдостерона, адренокортикотропного гормона, гистамина и серотонина.

В больших концентрациях гепарин понижает сосудистое сопротивление, устраняет спазм коронарных артерий. Помимо этого, он оказывает анальгезирующее и противоаллергическое действие, потенцирует действие инсулина и других противодиабетических ЛС, т.е. оказывает гипогликемическое действие, а также диуретический и калийсберегающий эффекты.

Гепарин помимо лечения и профилактики тромботических осложнений у пациентов с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда, где он, как правило, используется в комбинации с антиагрегантом аспирином, применяется также при тромбоэмболии легочных и мозговых сосудов, лечении тромбофлебитов, тромбозов почечных вен, профилактики тромбоэмболии у больных, страдающих мерцательной аритмией, клапанными пороками сердца, и у лиц с протезами клапанов сердца. Гепарин является препаратом, который рекомендуется для профилактики и лечения тромбоэмболических заболеваний у беременных. Кроме того, гепарин используют для промывания венозных катетеров.

В последние годы в клинике появились низкомолекулярные гепарины, которые представляют собой фрагмент молекулы гепарина, имеющие молекулярную массу 3000—9000 Дальтон, тогда как молекулярная масса гепарина колеблется в пределах 12000—16000 дальтон.

В отличие от гепарина, низкомолекулярные гепарины обладают более выраженной антитромботической активностью, однако при этом в меньшей степени влияют на проницаемость сосудистой стенки, т.е. при их применении меньше риск развития геморрагии.

Гепарин обычно вводят или в/в, или п/к, в/м введение, как правило, не используют ввиду возможности развития на месте инъекции болезненных кровоизлияний.

Обычно пациентам с острым инфарктом миокарда вводят в/в болюсом 5000 — 10000 ЕД гепарина. Препарат начинает действовать практически сразу после в/в введения, максимум его действия через 2—3 мин, продолжительность действия 2—4 ч. По окончании в/в введения переходят к капельной инфузии препарата со скоростью 1000 ЕД/час. Длительность инфузии — сутки и более.

Инфузию гепарина можно заменить его подкожным введением по 10000 ЕД каждые 12 ч. Как правило, п/к инъекцию гепарина делают в подкожную клетчатку нижней части живота. Критерием эффективности антикоагулянтной терапии служит увеличение в 1,5—2 раза времени свертывания крови (парциальное тромбопластиновое время).

Следует помнить, что применение гепарина при остром инфаркте миокарда противопоказано пациентам, страдающим забо-

леваниями крови, геморрагическим диатезом, язвенными заболеваниями желудка и ЖКТ, тяжелыми поражениями печени и почек, а также пациентам с высоким артериальным давлением.

Несмотря на высокую эффективность гепарина при лечении острого инфаркта миокарда (согласно данным статистических исследований гепарин на 17 % снижает смертность и на 22 % уменьшает риск развития повторного инфаркта миокарда), его применение у этой категории больных достаточно часто (до 20 %) вызывает развитие геморрагических осложнений, а у 1—5 % развиваются тяжелые кровотечения.

В случае появления геморрагических осложнений, для подавления антикоагулянтной активности гепарина в/в медленно (за 10 мин) вводят его антагонист — протамина сульфат (в 10 мг 1 %-го раствора содержится 750 ЕД протамина сульфата). Известно, что 1 мг, т.е. 75 ЕД протамина сульфата, может нейтрализовать 85 ЕД гепарина. Поэтому, если после в/в введения гепарина прошло не более 15 мин, то в/в вводят 10—15 мг (1,0—1,5 мл 1 %-го раствора) протамина сульфата на 1000 ЕД гепарина. Если же после введения гепарина прошло более 30 мин, то протамина сульфат вводят из расчета 5 мг (0,5 мл) на 1000 ЕД гепарина.

Эффективность антикоагулянтного действия гепарина усиливается при его совместном применении с антиагрегантами. Из ЛС, обладающих антиагрегационной активностью (дипиридабол, тиклопидин, абциксимаб, ацетилсалициловая кислота) для лечения ОИМ, как правило, используют ацетилсалициловую кислоту. Ацетилсалициловая кислота, помимо антиагрегационной активности, оказывает анальгезирующее, противовоспалительное и жаропонижающее действие.

Препарат уменьшает содержание тромбксана TxB_2 в тромбоцитах, вследствие чего необратимо подавляется их агрегационная способность. Помимо этого ацетилсалициловая кислота повышает фибринолитическую активность плазмы крови и снижает концентрацию зависимых от витамина К факторов свертывания крови (II, VII, IX, X). Параллельно с этим ацетилсалициловая кислота незначительно расширяет сосуды.

В основе противовоспалительного, анальгезирующего и жаропонижающего действия ацетилсалициловой кислоты лежит: способность влиять на активность подкорковых центров болевой чувствительности и терморегуляции; уменьшать гиперемия, экссудацию и проницаемость капилляров, расположенных в очаге воспаления; подавлять активность фермента гиалуронидазы, вследствие чего нарушается энергообеспечение воспалительного процесса.

Как антиагрегационное ЛС ацетилсалициловую кислоту используют для снижения риска развития повторного инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти, а также профилактики инфаркта миокарда у пациентов с ИБС. Помимо этого препарат широко

используют для профилактики тромботических осложнений у пациентов, страдающих преходящими ишемическими нарушениями мозгового кровообращения, тромбофлебитами, варикозным расширением вен, а также при длительной иммобилизации, после реконструктивных операций на сосудах и сердце, тромбозе артериальных сосудов и т.д.

Пациентам с ОИМ однократно дается 160 мг ацетилсалициловой кислоты. Таблетку следует разжевать и держать некоторое время во рту, не проглатывая. В последующие сутки препарат принимают 1 раз в день в той же дозе. После отмены гепарина дозу ацетилсалициловой кислоты увеличивают до 325 мг в сутки за один прием (желательно в одно и то же время после еды). Согласно данным статистических исследований, ежедневный прием ацетилсалициловой кислоты пациентами, перенесшими инфаркт миокарда, снижает риск развития повторного инфаркта миокарда на 50-53 %.

Противопоказанием к применению ацетилсалициловой кислоты служат: гемофилия, наличие у пациентов пептической язвы и/или других потенциальных источников желудочно-кишечных или урогенитальных кровотечений; наличие в анамнезе желудочно-кишечных кровотечений; тяжелые заболевания печени и почек; заболевания крови (тромбоцитопения, гипопротромбинемия); тяжелые аллергические реакции на сульфаниламидные ЛС, аллергия; гипертоническая болезнь (с высокими цифрами АД).

Таким образом, тактика фармакотерапии острого неосложненного инфаркта миокарда заключается в следующем: обезболивание + снижение нагрузки на миокард + лечение и вторичная профилактика злокачественных нарушений ритма сердца, т.е. внезапной коронарной смерти + восстановление коронарного кровотока + профилактика тромбоэмболических осложнений.

Обезболивание. Безусловно, терапию острого неосложненного инфаркта миокарда следует начинать с эффективного и быстрого обезболивания. Необходимо хорошо понимать, что только 100 %-е купирование ангинозной боли позволяет во многом избежать развития возможных осложнений и, что не менее важно, стабилизировать психоэмоциональный статус пациента. Вместе с тем, до начала обезболивания (так как это требует как минимум 3—5 мин — набор препаратов в шприц, подготовка места инъекции, катетеризация вены + время на снятие ЭКГ и т.д.) больному следует дать под язык 2 таблетки нитроглицерина + 160 мг ацетилсалициловой кислоты. По возможности параллельно начать оксигенотерапию.

Снижение нагрузки на ишемизированный миокард, т.е. уменьшение потребности сердца в кислороде. Конечной целью этой терапии является уменьшение площади ишемического поражения миокарда, т.е. зоны некроза. Для этого в настоящее время наиболее широко используют органические нитраты и р-адреноблока-

торы в/в. Применение этих препаратов, помимо понижения потребности сердца в кислороде, также уменьшает интенсивность течения болевого синдрома. Следует помнить, что (3-адреноблокаторы не только понижают нагрузку на миокард, но и достоверно снижают частоту внезапной коронарной смерти.

Своевременное и правильное использование органических нитратов позволяет снизить смертность пациентов в острую фазу инфаркта на 30—40 %, а применение (3-адреноблокаторов не только снижает риск развития фибрилляции желудочков, но и на 17—19 % уменьшает риск развития повторного инфаркта миокарда.

Вместе с тем, необходимо отметить, что наиболее перспективным направлением, позволяющим существенно уменьшить площадь ишемического миокарда, является фармакотерапия, направленная на растворение тромба, или реканализацию коронарного сосуда, т.е. использование внутрисосудистого тромболитика. Тромболитис тем эффективнее, чем раньше от начала ангинозного приступа он начат. Эффект тромболитика, предпринятого через 12 и более часов от момента начала инфаркта миокарда, незначителен.

Лечение и вторичная профилактика злокачественных нарушений ритма сердца. Как уже было отмечено выше, основной причиной смерти в первые 2—4 ч от момента развития инфаркта миокарда является первичная фибрилляция желудочков. Вместе с тем, вопрос о профилактике ранней желудочковой фибрилляции является самым сложным в фармакотерапии острого инфаркта миокарда. Среди кардиологов нет единого мнения о целесообразности назначения лидокаина и других антиаритмиков I класса для профилактики фибрилляции желудочков пациентам с ОИМ. Поэтому необходим строго дифференцированный подход к профилактике фибрилляции желудочков у пациентов с острым инфарктом миокарда.

Профилактическое введение лидокаина следует проводить только пациентам с высоким риском развития фибрилляции желудочков: пациентам молодого возраста, не имеющим в анамнезе сердечной недостаточности; на догоспитальном этапе пациентам не старше 70 лет, обратившимся за медицинской помощью в первые 6 ч от момента начала ангинозного приступа; пациентам с желудочковой тахикардией.

Терапия, направленная на предотвращение динамического развития внутрикоронарного тромбоза и возможных тромбоэмболических осложнений. Для этой цели в настоящее время широко используют антикоагулянт прямого действия гепарин и антиагрегант ацетилсалициловую кислоту. Согласно результатам статистических исследований, гепарин не только предотвращает прогрессирование внутрикоронарного тромбоза и предупреждает развитие тромбоэмболических осложнений, но в ряде случаев вызывает реканализацию (восстановление проходимости) закупоренной тромбом

коронарной артерии. Своевременное назначение гепарина пациентам с ОИМ позволяет не только снизить смертность от острого инфаркта миокарда и частоту рецидивов инфаркта, но и статистически значительно уменьшить количество таких осложнений ОИМ, как тромбоэмболия легочной артерии, инсульт, тромбоз глубоких вен нижних конечностей и т.д. Не менее важным является и тот факт, что у пациентов с острым трансмуральным инфарктом передней стенки левого желудочка применение гепарина почти в 2 раза снижало частоту развития пристеночного тромбоза левого желудочка.

Систематическое назначение пациентам с ОИМ ацетилсалициловой кислоты в относительно малых дозах (160—325 мг в сутки) позволяет существенно улучшить прогноз их жизни. Хотя аспирин по своей эффективности уступает ЛС, применяемым для внутрикоронарного тромболизиса, однако, в отличие от них, не вызывает опасных для жизни геморрагических осложнений. Не менее важным является и то, что систематическая терапия ацетилсалициловой кислотой может быть начата и после 6—12 ч от момента развития ОИМ, тогда как применение тромболитических ЛС в эти сроки уже малоэффективно.

7.10. Лекарственные средства, понижающие активность ренин- ангиотензин-альдостероновой системы

(ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента —
ингибиторы АПФ, ингибиторы конвертирующего
фермента — ИКФ)

Ренин-ангиотензин-альдостероновую систему в настоящее время рассматривают как специализированную циркуляторную нейроэндокринную систему, играющую важную роль в регуляции АД и водно-солевого обмена. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система представлена не только в плазме крови, но и во многих органах и тканях организма, например, в сердце, кровеносных сосудах, надпочечниках и почках.

Ренин образуется из проренина в клетках юстагломерулярного аппарата коркового слоя почек. Высвобождение ренина стимулирует нарушение почечного кровотока при ишемии и гипотонии, (3-адреностимуляция, а также уменьшение содержания ионов Na^+ в плазме крови. Ренин взаимодействует с образующимся главным образом в печени ангиотензиногеном и отщепляет от него неактивный декопептид-ангиотензин 1./ Ангиотензин I преимущественно в ткани легких под воздействием ангиотензинпревращающего фермента конвертируется (превращается) в активный вазоконст-

риктор (сужающий сосуды) октапептид ангиотензин II. Кроме того, ангиотензинпревращающий фермент стимулирует распад сосудорасширяющих эндогенных биологически активных соединений — брадикининов. Ангиотензин II реализует свои эффекты путем взаимодействия с ангиотензиновыми рецепторами. В настоящее время выделено 4 типа ангиотензиновых рецепторов, однако основные сердечно-сосудистые эффекты ангиотензина II реализуются через ангиотензиновые рецепторы I типа (Рц I или АТ₁).

В надпочечниках из ангиотензина II образуется ангиотензин III. В отличие от ангиотензина II, ангиотензин III мало влияет на тонус сосудов, но стимулирует высвобождение из надпочечников гормона альдостерона, который, в свою очередь, задерживает в организме ионы Na^+ и воду, и как следствие этого, повышает общее периферическое сопротивление (ОПС) и АД (см. схему на рис. 31).

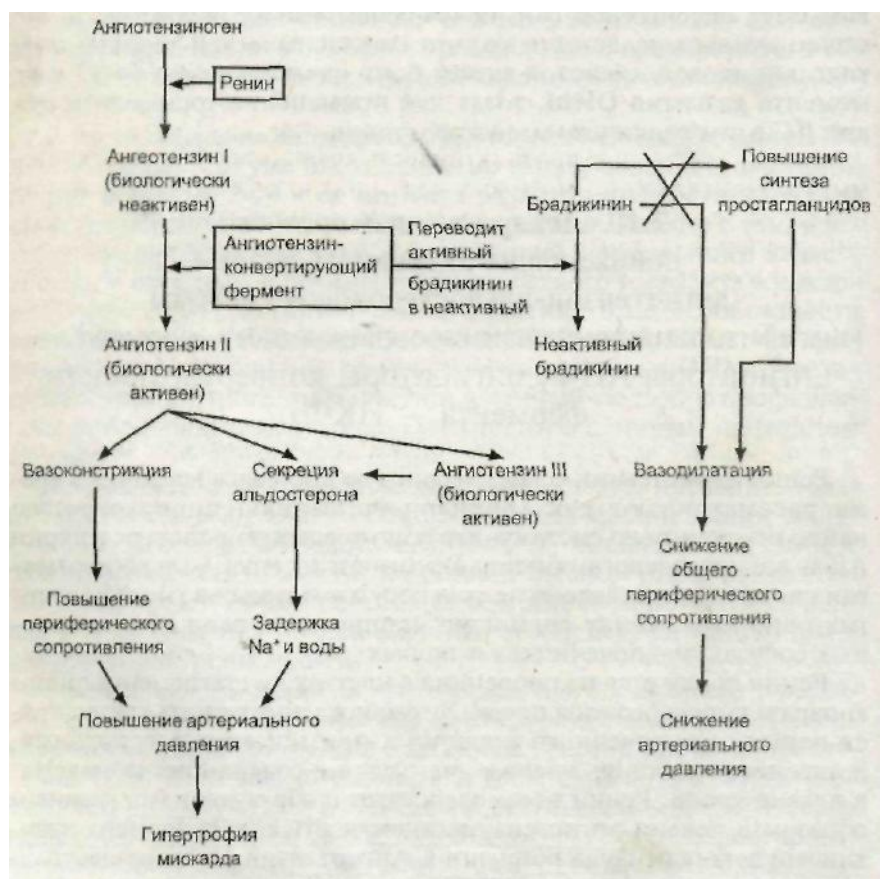


Рис. 31. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Помимо вазоконстрикторного действия ангиотензин II обладает широким спектром биологической активности:

стимулируя посредством образования ангиотензина III выработку в корковом слое надпочечников гормона альдостерона, способствует задержке в организме ионов Na^+ . Необходимо отметить, что увеличение содержания воды в организме происходит не только благодаря задержке ионов Na^+ , но и за счет стимуляции выработки антидиуретического гормона, который, в свою очередь, повышает чувство жажды и «солевой» аппетит. Следствием этого является увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК), что в конечном итоге приводит к увеличению нагрузки на миокард. Помимо этого увеличение содержания ионов Na^+ в стенках артерий сопровождается их отеком и повышением чувствительности к прессорным аминам (адреналин, норадреналин);

ангиотензин II является физиологическим фактором роста клеток, обладает митогенными (учащающими деление клеток) свойствами и, тем самым, стимулирует гиперплазию и пролиферацию клеток, т.е. увеличивает их число и размер. Результатом этого является гипертрофия миокарда и утолщение гладкомышечного слоя артерий и, следовательно, сужение их просвета;

ангиотензин II повышает активность симпатoadреналовой системы, увеличивая синтез мозговым слоем надпочечников катехоламинов (адреналина) и стимулирует выброс норадреналина из окончаний симпатических нервов. Повышение активности симпатoadреналовой системы также стимулирует гипертрофию сердца и сосудов;

ангиотензин II увеличивает агрегационную способность тромбоцитов, что, естественно, повышает риск тромбообразования;

ангиотензин II стимулирует образование и высвобождение почками гормона эритропоэтина, стимулирующего процесс образования эритроцитов.

Как уже было сказано выше, ангиотензинпревращающий фермент принимает участие не только в образовании ангиотензин-амида, но и ускоряет распад сосудорасширяющих биологически активных веществ, участвующих в ауторегуляции сосудистого тонуса: брадикинина, простагландинов ПГЕ_2 и ПП_2 , а также препятствует образованию в стенках сосудов оксида азота — фактора расслабления эндотелия, что также усиливает вазоконстрикцию.

Лекарственные средства — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ингибиторы АПФ), блокируют активность ангиотензинпревращающего фермента, понижают синтез ангиотензина II и тем самым препятствуют как реализации его сосудосуживающего действия, так и задержке воды и ионов Na^+ в организме. Немаловажный вклад в эффекты ингибиторов АПФ вносит их способность восстанавливать активность вазоактивных пептидов, в частности, брадикинина, и как следствие этого, повышать содержание в стенках артерий таких вазодилаторов, как простагландины ПГЕ_2 и ПП_2 , а также фактора расслабления эндо-

теля — оксида азота. В конечном итоге ингибиторы АПФ вызывают стойкое расслабление сосудов и способствуют выведению ионов Na^+ из организма.

В настоящее время в клинике появилась новая группа лекарственных средств, близких по терапевтическим эффектам и показаниям к применению ингибиторов АПФ — блокаторы ангиотензиновых рецепторов I типа (блокаторы Pc I рецепторов или АТ,-рецепторов). Препараты этой группы блокируют АТ,-рецепторы в корковом слое надпочечников, сосудов и сердца, тормозят высвобождение альдостерона, предупреждают задержку ионов Na^+ и воды в организме и, как следствие этого, понижают ОЦК. Блокируя АТ,-рецепторы сосудов, блокаторы ангиотензиновых рецепторов препятствуют развитию вазоспазма и, следовательно, понижают ОПС, а блокируя АТ,-рецепторы клеток сердца, препятствуют реализации митогенной активности ангиотензина II и тем самым предупреждают развитие гипертрофии миокарда. Препараты этой группы также вызывают разгрузку малого круга кровообращения. Вместе с тем необходимо отметить, что блокаторы АТ,-рецепторов не понижают активность ангиотензинпревращающего фермента и тем самым не препятствуют ускорению распада сосудорасширяющих веществ — брадикинина и др.

Фармакокинетика

Ингибиторы АПФ

Каптоприл — единственный представитель ингибиторов АПФ, всасывание которого резко уменьшается при приеме препарата с пищей (на 30—40 %). В силу этого его назначают за 2 ч до еды. При приеме per os: биодоступность — 75—90 %; начало действия — через 15—30 мин, максимальный эффект — через 1—1,5 ч, продолжительность действия 2—5 ч. Метаболизируется в печени. Выводится с мочой.

Эналаприл относится к так называемой группе «пролекарств», т.е. сам по себе эналаприл биологически неактивен, но, попадая в организм, в печени метаболизируется до биологически активного вещества эналаприлата. При приеме per os: биодоступность — 60 %; начало действия — через 2—4 ч, максимальный эффект — через 8—12 ч, продолжительность действия — до 24 ч. Метаболизируется в печени. Выводится с мочой.

Квинаприл. При приеме per os: биодоступность — 40 %; начало действия — через 1 час, максимальный эффект — через 3 ч, продолжительность действия — до 24 ч. Связь с белками плазмы — 97 %. Метаболизируется в стенке кишечника. Выводится с желчью и мочой.

Периндоприл так же, как и эналаприл, относится к «пролекарствам». Метаболизируется в печени, где образуется биологически активное вещество — периндоприлат. При приеме per os: биодос-

тупнрсть — 65—95 %; начало действия — через 1—2 ч, максимальный эффект — через 4—6 ч, продолжительность действия — до 24 ч. Выводится с мочой.

Раминаприл так же, как и эналаприл, относится к «пролекарствам», метаболизируется в печени до биологически активного соединения рамиприлата. При приеме per os: биодоступность 60 %; начало действия через 1—2 ч, максимальный эффект — через 4,5—6,5 ч, продолжительность действия более 24 ч. Выводится с мочой (60 %) и желчью.

Антагонисты ангиотензин II рецепторов (АТ₂-рецепторов)

Лозартан. При приеме per os: биодоступность — 23—33 %; начало действия — через 1—2 ч, максимальный эффект — через 6 ч, продолжительность действия — до 24 ч. Связь с белками плазмы крови — 92—99 %. Метаболизируется в печени. Выводится с желчью (60 %) и мочой.

Ирбезартан. При приеме per os: биодоступность — 60—80 %. Начало действия — через 1,5—2 ч, максимальный эффект — через 3—6 ч, продолжительность действия — до 24 ч. Связь с белками крови — 90 %. Метаболизируется в печени. Выводится с желчью (75 %) и мочой.

Валсартан. При приеме per os: биодоступность — 23 %; начало действия — через 2 ч, максимальный эффект — через 4—5 ч, продолжительность действия — до 24 ч. Связь с белками плазмы крови — 94—97 %. Метаболизируется в печени. Выводится с желчью (70 %) и мочой.

Показания к применению

Артериальная гипертензия у пациентов с высоким уровнем ренина в плазме крови. (Как правило, сопутствует почечной и вазоренальной артериальной гипертензии.) У этой категории больных ингибиторы АПФ не только понижают уровень АД, но и замедляют прогрессирующее поражение почек. Это связано с тем, что ингибиторы АПФ препятствуют развитию склеротических изменений в клубочках почек. Этот эффект ингибиторов АПФ особенно важен для пациентов, страдающих хронической почечной недостаточностью и сахарным диабетом I типа. Необходимо подчеркнуть, что антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ не сопровождается уменьшением кровоснабжения таких жизненно важных органов, как сердце, мозг и почки. Параллельно со снижением АД ингибиторы АПФ вызывают мягкий диуретический и натриуретический эффект, не приводящий к нарушению кислотно-щелочного баланса и потере организмом ионов K⁺.

Ингибиторы АПФ можно рассматривать как препараты выбора для пациентов с резистентной (неподдающейся лечению) к другим антигипертензивным лекарственным средствам формой артериальной гипертензии.

При назначении ингибиторов АПФ пациентам необходимо предупредить, что антигипертензивный эффект препарата развивается медленно и имеет 3-фазный характер: после приема первой дозы препарата отмечается незначительное снижение АД, после чего возможен незначительный подъем АД, продолжающийся в течение 3—6 дней, а затем начинается медленное и длительное снижение АД, в среднем на 10—12 мм рт. ст. в 2 недели.

Недостаточность кровообращения. Ингибиторы АПФ применяют, в основном, для лечения и профилактики систолической формы хронической сердечной недостаточности. У этой категории больных положительный эффект ингибиторов АПФ связан со способностью уменьшать пост- и, в определенной мере, преднагрузку на миокард (см. стр. 119, 120), а также их способностью уменьшать гипертрофию миокарда, улучшать его сократимость и вызывать дилатацию (расширение) коронарных сосудов.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью гипертрофированный миокард теряет свои эластические свойства и находится как бы в состоянии контрактуры (пересокращения) ввиду невозможности полного расслабления во время диастолы. Невозможность адекватного расслабления сердечной мышцы во время диастолы приводит к уменьшению диастолического наполнения сердца и, как следствие этого, уменьшению сердечного выброса в систолу. Если пересчитать поступление крови на единицу массы нормального и гипертрофированного миокарда, то в последнем случае оно снижено из-за того, что крови, протекающей по коронарным сосудам, приходится обеспечивать кислородом и питательными веществами существенно большую, чем в норме, массу миокарда, образовавшуюся вследствие резкой гипертрофии (увеличения объема) сократительных кардиомиоцитов. Другими словами, можно говорить о том, что в гипертрофированном сердце создаются все условия для относительной коронарной недостаточности.

Ингибиторы АПФ, способствуя уменьшению гипертрофии миокарда, оптимизируют диастолическое наполнение камер сердца, что увеличивает сердечный выброс и приводит к существенной разгрузке малого круга кровообращения.

Диабетическая нефропатия. Ингибиторы АПФ у пациентов, страдающих диабетической нефропатией, расширяют не только афферентные (приносящие), но и эфферентные (отводящие) артериолы клубочков почек, вследствие чего снижается или устраняется внутриклубочковая гипертензия, которая является основной причиной, вызывающей гломерулосклероз.

Побочное действие

- Резкая гипотензия, головокружение, обмороки, ортостатический коллапс (чаще при приеме каптоприла).
- Рефлекторная тахикардия, боли за грудиной.

- Устойчивый сухой кашель, не купирующийся традиционными противокашлевыми лекарственными средствами (кодеин, тусупрекс и др.)- Кашель носит обратимый характер и прекращается при отмене ингибиторов АПФ. По-видимому, кашель у этой группы пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, обусловлен накоплением в организме брадикинина (см. стр. 218). Необходимо подчеркнуть, что антагонисты ангиотензин II АТ₂-рецепторов кашель не вызывают.

- Аллергические реакции: зуд кожи, сыпь, отек слизистых оболочек, бронхоспазм, ангионевротический отек, синдром Стивенса—Джонсона (слабость, отсутствие аппетита, головная боль, высокая температура. Начиная с 4—5 дня болезни — конъюнктивит, язвы роговицы и слизистой оболочки рта, уретрит, вульвовагинит, мокнущая сыпь на предплечьях, голени, лобке, наружных половых органах, лице, затылке). Аутоиммунные нарушения отмечаются чаще у пациентов, принимающих каптоприл.

- Диспепсические расстройства: нарушение вкусовых ощущений, тошнота, рвота, боли в животе, понос или запор.

- Протеинурия (повышение содержания белка в моче) — чаще у пациентов с заболеваниями почек в анамнезе, принимающих каптоприл и/или высокие дозы других препаратов.

- Выраженная нейтропения (менее 1000 нейтрофилов в 1 мл крови) и тромбоцитопения. Носят обратимый характер и проходят после отмены ингибиторов АПФ.

- Гиперкалиемия (повышение содержания калия в плазме крови).

Противопоказания

Аортальный стеноз; двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз *почечной* артерии единственной почки; наличие в анамнезе ангионевротического отека; гиперкалиемия; беременность во II и III триместре (у плода возможно развитие гипоплазии легких, контрактуры конечностей, нарушение строения лицевого черепа).

Взаимодействие с ЛС других групп

При лечении хронической сердечной недостаточности ингибиторы АПФ комбинируют с сердечными гликозидами, мочегонными ЛС (ксипамид, фуросемид). При лечении артериальной гипертензии ингибиторы АПФ комбинируют с такими антигипертензивными средствами, как (3-адреноблокаторы, антагонисты ионов Ca⁺⁺, блокаторы α₁-адренорецепторов (празозин), петлевые и диазидные мочегонные ЛС.

Категорически запрещено одновременное назначение ингибиторов АПФ с калийсберегающими мочегонными ЛС, препаратами калия ввиду возможности развития гиперкалиемии, с глюкокортикостероидами и нестероидными противовоспалительными средствами.

7.11. Клиническая фармакология мочегонных лекарственных средств

К мочегонным лекарственным средствам в широком смысле этого слова можно отнести большую группу препаратов, которые каким-либо путем увеличивают количество отделяемой мочи. К таким препаратам относятся ЛС, увеличивающие насосную функцию сердца (например, сердечные гликозиды), вызывающие тахикардию (например, атропин), вазодилататоры (например, антагонисты ионов Ca^{++}), миолитики (например, ингибитор фосфодиэстеразы эуфиллин) и многие другие. Однако эти ЛС, как правило, непосредственно не влияют на скорость реабсорбции воды и ионов Na^+ в нефроне почки.

К истинным мочегонным лекарственным средствам (диуретикам) относятся препараты, взаимодействующие с различными отделами нефрона почки таким образом, что увеличивают отделение мочи (диурез) и усиливают экскрецию ионов Na^+ (натрийурез). Мочегонные лекарственные средства, обладающие мощным натрийуретическим эффектом в медицинской литературе иногда называют салуретиками.

Единой классификации мочегонных ЛС не существует. Их подразделяют:

по скорости и длительности действия (мочегонные быстрого действия — фуросемид и др.; средней интенсивности и продолжительности действия — гипотиазид и др.; медленного и длительного действия — спиронолактон и др.);

по силе клинического эффекта (сильные — скорость отделения мочи 8 мл/мин и более и экскреция 15—25 % профильтрованных ионов Na^+ — петлевые диуретики; средние — скорость отделения мочи — менее 8 мл/мин и экскреция 5—10 % профильтрованных ионов Na^+ , например, тиазидные диуретики; слабые — экскреция не более 5 % профильтрованных ионов Na^+ — диакарб и калийсберегающие мочегонные средства);

по влиянию на кислотно-щелочной раствор (КЩР) — диуретики, вызывающие выраженный метаболический алкалоз: ртутные диуретики — промеран, меркузал, которые в настоящее время из-за высокой токсичности не применяются; диуретики, вызывающие при длительном применении умеренный метаболический алкалоз — фуросемид, этакриновая кислота и др.; диуретики, вызывающие выраженный метаболический ацидоз — аммония хлорид, диакарб; диуретики, вызывающие при длительном применении умеренный метаболический ацидоз — амилорид, спиронолактон, триамтерен и др.);

по влиянию на выведение ионов K^+ (калийсберегающие мочегонные ЛС — спиронолактон, триамтерен, амилорид; калийнесберегающие — все остальные).

Однако наиболее приемлемой представляется классификация мочегонных лекарственных средств относительно точки приложения их действия в нефроне почки. Это обусловлено двумя причинами:

практически каждое мочегонное лекарственное средство воздействует преимущественно на один из анатомических сегментов нефрона;

для каждого анатомического сегмента нефрона существуют свои специфические особенности транспорта воды и жизненно важных ионов (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Cl^-).

Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что помимо основной точки реализации эффекта многие мочегонные лекарственные средства имеют вторичные точки приложения действия в других сегментах нефрона.

7.11.1. Мочегонные лекарственные средства, реализующие свое действие преимущественно в проксимальных канальцах нефрона

Ингибиторы карбоангидразы (диакарб и др.)

Препараты этой группы подавляют активность фермента карбоангидразы, замедляющей образование в эпителии проксимальных канальцев нефрона ионов H^+ , что, в свою очередь, уменьшает их секрецию в просвет канальца и обмен на ионы Na^+ , т.е. происходит замедление реабсорбции ионов Na^+ (рис. 32). Однако натрийуретический эффект препаратов этой группы достаточно слабый, так как ионы Na^+ реабсорбируются в более дистально расположенных отделах нефрона.

Фармакокинетика. При приеме перорально: биодоступность — 95 %; начало действия — через 1 — 1,5 ч, максимальный эффект — через 2—4 ч, продолжительность действия 6—12 ч. Связь с белками плазмы крови — 90—95 %. Выводится с мочой.

Показания к применению. Эпилепсия (препарат уменьшает образование ликвора и, тем самым, понижает внутричерепное давление); глаукома (снижает внутриглазное давление путем снижения секреции капиллярной влаги и улучшения ее оттока); недостаточность кровообращения, сердечно-легочная недостаточность (способствует не только выделению мочи, но и CO_2 легкими); высотная, «горная» болезнь.

Побочное действие. Метаболический ацидоз; гипокалиемия; слабость, сонливость; парестезии; миалгии (мышечные боли); образование кальциевых конкрементов в мочевыводящих путях.

Противопоказания. Тяжелые заболевания печени и почек; сахарный диабет; ацидоз; беременность (эмбриотоксическое и тератогенное действие).

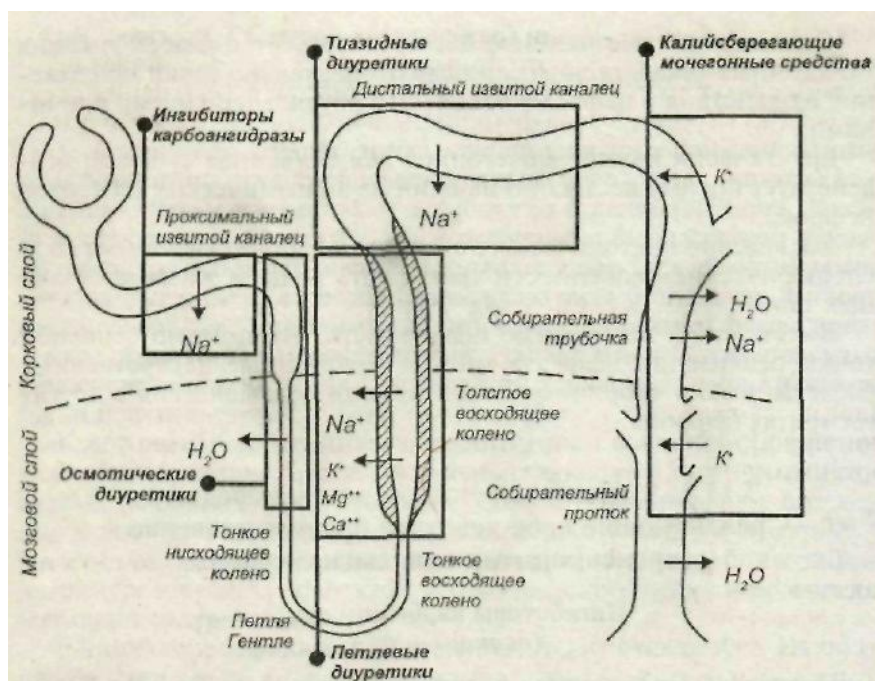


Рис. 32. Точки приложения действия мочегонных ЛС

Осмотические мочегонные лекарственные средства (маннитол, мочеви́на)

ЛС этой группы повышают осмотическое давление в плазме крови, что приводит к переходу воды из отечных тканей в плазму крови и, как следствие этого, увеличивает объем циркулирующей жидкости. Увеличение объема циркулирующей жидкости, естественно, приводит к увеличению объема почечного кровотока и, следовательно, клубочковой фильтрации. Попад в просвет проксимальных канальцев нефрона, осмотические диуретики препятствуют реабсорбции первичной мочи, увеличивая скорость ее протока и ее объем. Кроме этого, осмотические диуретики усиливают выведение ионов Na^+ из перитубулярных пространств, что влечет за собой нарушение работы противоточно-поворотной системы петли Генле и, как следствие этого, угнетение пассивной реабсорбции воды в нисходящем канале и пассивной реабсорбции ионов Na^+ и Cl^- в восходящем канальце петли Генле. Помимо натрийуреза в определенной мере усиливается и калийурез (см. рис. 32).

Помимо увеличения МО сердца, осмотические диуретики понижают ОПС вследствие стимуляции синтеза простагландинов в эндотелии сосудов, вызывая вазодилатацию, уменьшают реактивность (ответ) сосудистой стенки на прессорные вещества, а так-

же вследствие гемодилюции (разбавления крови жидкостью и улучшения ее текучести). Все это приводит к тому, что возрастает перфузия кровью органов и тканей организма, уменьшается их отек и в результате улучшается функциональное состояние жизненно-важных органов и тканей (сердце, мозг, печень, почки).

Глюкоза не является классическим мочегонным средством, однако, несмотря на то, что глюкоза 40 %, попадая из кровяного русла в ткани, легко метаболизируется, ее концентрация в почечном фильтрате выше, чем возможность канальца реабсорбировать глюкозу, вследствие чего она остается в просвете канальца и действует как осмотический диуретик. Кроме того, на примере глюкозы можно проиллюстрировать принцип патологического осмотического диуреза: повышение концентрации глюкозы в моче пациента, страдающего диабетом, приводит к полиурии и потере ионов Na^+ , что в конечном итоге влечет за собой обезвоживание организма, гипоперфузию тканей и развитие ацидоза.

Фармакокинетика

Так как ЛС этой группы вводятся, как правило, в/в, то их биодоступность — 100 %.

Маннит практически не всасывается в ткани из циркуляторного русла, не метаболизируется, выводится в неизменном виде. При приеме per os маннит практически не всасывается из ЖКТ, но вызывает осмотическую диарею. При в/в введении действие начинается через 15—20 мин и длится в течение 4—5 ч.

Маннитол легко проникает в клетки из циркуляторного русла, но попадая в ткани, медленно метаболизируется. Поэтому возможно повышение осмотического давления в тканях и развитие обратного тока жидкости в ткани — **синдром рикошета**. При в/в введении: начало действия — через 15—30 мин, максимальный эффект — через 1—1,5 ч, продолжительность действия после окончания введения 5—6 ч.

Показания к применению

- Токсический отек легких, возникающий вследствие вдыхания паров керосина, бензина, скипидара и т.д. Однако в случае развития отека легких вследствие острой сердечной недостаточности применение осмотических диуретиков **противопоказано**, так как резкое увеличение ОЦК вызывает повышение нагрузки на сердечную мышцу и, как следствие этого, ухудшение состояния больного.

- Профилактика и лечение отека мозга у пациентов с хронической почечной и почечно-печеночной недостаточностью, эпилептическим статусом и опухолью головного мозга. Нецелесообразно использовать осмотические диуретики для лечения отеков мозга у пациентов с черепно-мозговыми травмами и воспалительными заболеваниями мозга и мозговых оболочек.

- Сепсис, ожоговый шок (в качестве дезинтоксикационного средства).

- Отравление барбитуратами, сульфаниламидными ЛС, салицилатами, борной кислотой, противотуберкулезным препаратом натрия — пара-аминосалициловой кислотой (ПАСК), переливание несовместимой крови, а также отравление ядами, вызывающими гемолиз (разрушение) эритроцитов (антифриз, уксус, щавелевая кислота и др.). В случае отравления в основе дезинтоксикационного действия осмотических диуретиков лежит их способность увеличивать клиренс (скорость выведения) «кислых» препаратов за счет защелачивания мочи и уменьшения их реабсорбции в канальцах нефрона почки.

В случае развития гемолиза эффективность осмотических диуретиков обусловлена тем, что они предупреждают выпадение в почечных канальцах белка, в частности, гемоглобина и тем самым предотвращают их механическую закупорку. Необходимо подчеркнуть, что в тех случаях, когда отравление сопровождается кардиотоксическим эффектом (падение сократимости миокарда), применение осмотических диуретиков противопоказано в силу того, что резкое увеличение ОЦК существенно повышает нагрузку на миокард и может быть причиной острой сердечной недостаточности.

- Глаукома (с целью понижения внутриглазного давления);
- Для предупреждения развития ОПН при проведении хирургических операций с высоким риском повреждения почек.

Побочное действие

Резкое увеличение объема циркулирующей жидкости и развитие гипергидратации, недостаточности кровообращения, отека легких; гипонатриемия; дегидратация; гиперкалиемия (вследствие перехода калия из клеток в плазму крови); тромбофлебит на месте введения; кровоизлияние, некроз прилежащих тканей при попадании под кожу; тошнота, головная боль, рвота; синдром рикошета.

Противопоказания

Тяжелые поражения почек с анурией; недостаточность кровообращения; выраженная дегидратация тканей; гипонатриемия; геморрагический инсульт; субарахноидальные кровоизлияния.

7.11.2. Мочегонные лекарственные средства, действующие преимущественно в области кортикального сегмента петли

Генле (тиазидные и тиазидоподобные сульфаниламидные мочегонные лекарственные средства)

К препаратам этой группы относится гипотиазид, оксодолин, клопамид и др. Тиазидные диуретики препятствуют активной реабсорбции ионов Na^+ и пассивной реабсорбции ионов Cl^- только в

кортикальных сегментах петли Генле. Из-за повышения экскреции ионов Cl^- с мочой последняя приобретает кислую реакцию, а в крови развивается алкалоз. В дистальных канальцах нефрона вследствие повышения содержания в конечной моче ионов Na^+ происходит их обмен на ионы K^+ и, как следствие этого, интенсивное выведение ионов K^+ с мочой. Тиазидные мочегонные ЛС, в отличие от других диуретиков, вызывают замедление выведения ионов Ca^{++} с мочой. Поэтому они являются препаратами выбора при лечении пациентов, страдающих остеопорозом, которым необходимо назначение мочегонных ЛС. Также терапию диуретиками можно сочетать с приемом препаратов, содержащих витамин **D**.

Фармакокинетика

Гипотиазид. При приеме per os: биодоступность — 95 %; начало действия — через 1—2 ч, максимальный эффект — через 3—4 ч, продолжительность действия 10—12 ч. Выводится в неизменном виде с мочой.

Оксодолин. При приеме per os: биодоступность — 64 %; начало действия — через 2—3 ч, максимальный эффект — через 3—5 ч, продолжительность действия — более 24 ч, иногда до 72 ч. Метабол изируется в печени (до 50 %). Выводится с мочой.

Клопамид. При приеме per os: биодоступность 60—80 %; начало действия — через 2—3 ч, максимальный эффект — через 6 ч, продолжительность действия 15—16 ч. Выводится с мочой в неизменном виде.

Индапамид. При приеме per os: биодоступность — 80—90 %; начало действия — через 1—1,5 ч, максимальный эффект — через 2—3 ч, продолжительность действия — до 24 ч. Связь с белками плазмы крови — 71—78 %. Метаболизируется в печени, 70 % выводится с мочой.

Показания к применению

Артериальная гипертензия. Препараты этой группы используют в комплексной терапии различных форм артериальной гипертензии, однако при длительном применении препаратов возрастает риск развития атеросклероза (вследствие гиперкальциемии и гиперлипидемии), а также подагры.

Недостаточность кровообращения. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью препараты этой группы самостоятельно не применяют. Как правило, их используют в комбинации с ингибиторами АПФ и сердечными гликозидами. При совместном назначении тиазидных мочегонных ЛС и сердечных гликозидов следует постоянно помнить о возможности развития гипокальциемии, предрасполагающей к развитию интоксикации сердечными гликозидами.

Несахарный диабет. В основе эффекта препаратов лежит их способность понижать мочеотделение и повышать плотность мочи

вследствие увеличения чувствительности к антидиуретическому гормону специфических рецепторов, расположенных в собирательных трубках нефрона почки.

Субкомпенсированные формы глаукомы. С целью понижения внутриглазного давления.

Побочное действие

- Гипокалиемия. Для профилактики гипокалиемии пациентам, принимающим тиазидные мочегонные ЛС, следует рекомендовать или диету, богатую калием (курага, бананы, изюм и др.), или прием препаратов, содержащих калий (аспаркам, панангин, калинор и др.). После отмены препаратов этой группы физиологический уровень калия восстанавливается в течение 4—6 дней.

- Гиперлипидемия (увеличение уровня жиров в плазме крови). Тиазидные мочегонные ЛС вызывают увеличение уровня холестерина (до 15 %) в плазме крови. Однако при длительном применении препаратов этот показатель, как правило, понижается до исходного уровня.

- Уменьшение толерантности (переносимости) к углеводам — особенно у пациентов, страдающих сахарным диабетом. Снижение толерантности к глюкозе связано со способностью мочегонных ЛС этой группы нарушать выделение инсулина (β-клетками поджелудочной железы) и уменьшать утилизацию глюкозы органами и тканями организма.

- Гиперурикемия (повышение содержания в моче мочевой кислоты); гипонатриемия; гипомагниемия; слабость, усталость, парестезии; импотенция (редко).

Противопоказания

Тяжелые формы почечной и печеночной недостаточности; тяжелые формы сахарного диабета; тяжелые формы подагры; выраженная гипокалиемия.

Взаимодействия с ЛС других групп

Комбинации целесообразны: с калийсберегающими мочегонными ЛС и препаратами калия; с ЛС для лечения гипертонической болезни.

Тиазидные мочегонные лекарственные средства увеличивают риск развития гипокалиемии при совместном применении с сердечными гликозидами и глюкокортикостероидами. При совместном назначении тиазидных мочегонных ЛС с препаратами лития, антиаритмиком IА класса хинидином и нестероидным противовоспалительным средством ацетилсалициловой кислотой токсичность последних возрастает вследствие замедления их выведения из организма.

Тиазидные мочегонные ЛС потенцируют действие снотворных ЛС группы барбитуратов (барбитал, фенобарбитал, этаминал на-

трия) и антидеполяризующих миорелаксантов (тубокурарин хлорид, диаксоний и др.).

При совместном назначении гипогликемических ЛС, принимаемых per os (букарбан, бутамид, гликвидон и др.), с тиазидными мочегонными ЛС эффект гипогликемических ЛС уменьшается.

7.11.3. Мочегонные лекарственные средства, действующие на всем протяжении петли Генле («петлевые» диуретики)

К препаратам этой группы относятся фуросемид, этакриновая кислота, ксипамид, бринальдикс и др. Попадая в первичную мочу в проксимальных сегментах почечных канальцев, петлевые диуретики достигают толстой части восходящего отдела петли Генле, где начинают действовать на уровне ее люминальной (внутренней, т.е. обращенной в просвет канальца) мембраны, блокируя энергетически зависимый механизм переноса ионов Cl^- . Снижение реабсорбции ионов Cl^- опосредованно уменьшает реабсорбцию ионов Na^+ , K^+ и воды. Кроме того, препараты этой группы замедляют реабсорбцию ионов Ca^{++} и Mg^{++} , увеличивая их выведение с мочой (см. рис. 36).

Петлевые диуретики способны стимулировать синтез простагландинов в эндотелиальных клетках сосудов почек, что влечет за собой расслабление сосудистой стенки и увеличение объемной скорости почечного кровотока и увеличение объема клубочковой фильтрации. Мочегонное действие петлевых диуретиков в основном зависит от их способности незначительно угнетать активность фермента карбоангидразы в проксимальных канальцах нефрона и стимулировать выведение из организма ионов Na^+ и воды. Препараты этой группы обладают наиболее мощным натрийуретическим действием и в отличие от остальных мочегонных ЛС эффективны и при снижении объемной скорости клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин, а фуросемид оказывает мочегонное действие даже при ее снижении до 5—10 мл/мин.

Фармакокинетика

Фуросемид. При приеме per os: биодоступность — 26—70 %; начало действия — через 30—60 мин, максимальный эффект — через 1—2 ч, продолжительность действия 6—8 ч. При в/в введении: начало действия — через 5—10 мин, максимальный эффект — через 20—60 мин, продолжительность действия 2—4 ч. Связь с белками плазмы крови — 91—97 %. Биотрансформируется в печени, выводится с мочой (88 %), с калом (12 %).

Этакриновая кислота. При приеме per os: биодоступность — 90—100 %; начало действия — через 20—40 мин, максимальный эффект — через 1—2 ч, продолжительность действия 4—8 ч. При в/в введении: начало действия — через 5—15 мин, максимальный эффект — через 15—30 мин, продолжительность действия 2—3 ч.

Связь с белками плазмы крови 90—97 %. Биотрансформируется в печени, выводится с мочой (60—80 %).

Показания к применению

Артериальная гипертония (в том числе и резистентные формы со злокачественным течением или наличием почечной недостаточности).

Гипертонический криз.

Острая и хроническая сердечная недостаточность.

Отек легких любой этиологии.

Отек мозга любой этиологии. При отеке мозга, развившемся на фоне менингита, препаратом выбора является этакриновая кислота, так как она препятствует реализации эффекта антидиуретического гормона, блокируя его специфические рецепторы, расположенные в собирательных трубочках нефрона почек.

Острая и хроническая почечная недостаточность. Препараты этой группы при острой почечной недостаточности способствуют переходу олигурической фазы почечной недостаточности в неолигурическую фазу и тем самым облегчают состояние больного.

Гиперкалиемия; гиперкальциемия (в том числе, при гиперкальциемическом кризе, развившемся на фоне гиперпаратиреоза, а также гиперкальциемия при передозировке витамина D).

Побочное действие

Гипокалиемический метаболический алкалоз; гипонатриемия; гипокалиемия; гипомагниемия; гиперуриемия (развивается как следствие способности петлевых диуретиков замедлять экскрецию мочевой кислоты); ототоксичность (чаще при приеме этакриновой кислоты). Артериальная гипотония. Дегидратация организма, и ухудшение реологических свойств крови (может проявляться склонностью к тромбозу мелких сосудов). Диспепсические расстройства — тошнота, рвота, диарея. Гипергликемия (как следствие способности петлевых диуретиков подавлять секрецию инсулина (β-клетками поджелудочной железы)).

Противопоказания

Анурия; олигурия более 24 ч; печеночная кома; гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия; гиперурикемия; подагра; сахарный диабет; метаболический алкалоз; гипотония; системная красная волчанка; панкреатит.

Взаимодействие с ЛС других групп

Целесообразно: с другими мочегонными ЛС; с антигипертензивными ЛС; с ЛС для лечения сердечной недостаточности, однако при совместном применении с сердечными гликозидами резко возрастает риск развития гипокалиемии. **С осторожностью:** с ЛС, имеющими высокое сродство к белкам

плазмы крови (например, гиполипидемическим ЛС клофибратом) ввиду возможности их вытеснения. **Противопоказано:** с ото- и нефротоксичными ЛС (например, антибиотиками-аминогликозидами, цефалоридином и др.); с нестероидными противовоспалительными ЛС (фармакодинамический антагонизм).

7.11.4. Мочегонные лекарственные средства, действующие преимущественно в области дистальных сегментов нефрона (калийсберегающие диуретики)

Калийсберегающие диуретики представляют собой различные по своей химической структуре и механизму действия ЛС, имеющие в нефроне общую точку приложения эффекта — конечная часть дистальных извитых канальцев и кортикальный отдел собирательных трубочек (см. рис. 36).

К препаратам этой группы относятся спиронолактон, амилорид, триамтерен.

Спиронолактон — конкурентный антагонист альдостерона, стероидного гормона, относящегося к группе минералокортикоидов, синтезируемых клубочковой зоной коры надпочечников. Альдостерон регулирует, в частности, энергозависимое всасывание ионов Na^+ и секрецию ионов K^+ в собирательных трубочках. Спиронолактон связывается со специфическими цитоплазматическими минералокортикоидными рецепторами, препятствуя реализации эффекта альдостерона, в том числе и секреции ионов K^+ в просвет нефрона, в результате чего снижается их выведение с мочой. Помимо этого, спиронолактон обладает способностью тормозить синтез альдостерона в надпочечниках. Натрийуретическое действие у препарата невысоко и в основном определяется активностью альдостерона.

Триамтерен и амилорид относятся к группе неконкурентных антагонистов альдостерона и поэтому их активность не связана с уровнем альдостерона в плазме крови. Попадая в просвет дистальных канальцев нефрона, эти препараты со стороны люминальной мембраны оказывают прямое блокирующее действие на трансмембранный ток ионов K^+ и тем самым уменьшают их выведение с мочой. На экскрецию ионов Na^+ амилорид и триамтерен влияют в значительно меньшей степени.

Фармакокинетика

Спиронолактон. При приеме пер ос: биодоступность — 30 %; начало действия — на 2—3 день, максимальный эффект — через 4—5 дней, продолжительность действия — 2—3 дня после отмены препарата. Связь с белками плазмы крови — 90 %. Метаболизируется в печени, выводится с мочой (50 %), с желчью (50 %).

Амилорид. При приеме пер ос: биодоступность — 90 %; начало действия — через 2—4 ч, максимальный эффект — через 6—10 ч,

продолжительность действия 12—24 ч. Связь с белками плазмы крови — 95 %. Выводится с мочой в неизмененном виде.

Триамтерен. При приеме per os: биодоступность — 50—70 %; начало действия — через 2 ч, максимальный эффект — через 2—4 ч, продолжительность действия 7—9 ч. Связь с белками плазмы крови — до 80.%. Метаболизируется в печени, выводится с мочой и желчью.

Показания к применению

Спиронолактон — первичный гиперальдостеронизм (болезнь Конна); вторичный гиперальдостеронизм при хронической сердечной недостаточности; альдостеронпродуцирующая аденома надпочечников; артериальная гипертония; гипокалиемия; профилактика гипокалиемии при длительном приеме тиазидных мочегонных ЛС; цирроз печени; нефротический синдром.

Триамтерен, амилорид — как мочегонные ЛС в комплексной терапии гипертонической болезни. Цирроз печени. Гипокалиемия; профилактика гипокалиемии при длительном лечении тиазидными и петлевыми мочегонными ЛС.

Побочное действие

Спиронолактон — гиперкалиемия; метаболический ацидоз, чаще у пациентов с хронической почечной недостаточностью; общая слабость, сонливость, тошнота, рвота. У женщин — вирилизация (появление оволосения по мужскому типу, огрубение голоса, рост мышечной массы и т.д.), нарушения менструального цикла; у мужчин — гинекомастия (увеличение молочных желез), импотенция.

Триамтерен, амилорид — гиперкалиемия; метаболический ацидоз (чаще у пациентов с хронической почечной недостаточностью); артериальная гипотензия; тошнота, рвота, головная боль.

Противопоказания

Гиперкалиемия; гиперкальциемия; острая почечная недостаточность; I триместр беременности; метаболический декомпенсированный ацидоз. Во II и III триместрах беременности — только по жизненным показаниям.

Взаимодействие с ЛС других групп

Глюкокортикостероиды, петлевые диуретики усиливают и ускаряют диуретический и натрийуретический эффекты спиронолактона. Спиронолактон потенцирует действие диуретических и антигипертензивных средств; препятствует развитию гипокалиемии при совместном назначении с петлевыми и тиазидными диуретиками.

Спиронолактон уменьшает кардиотонический эффект сердечных гликозидов (дигоксин, дигитоксин и др.); понижает эффективность антикоагулянтов прямого (гепарин) и непрямого (нео-дикумарин, синкумар, фенилин и др.) действия; уменьшает ва-

зопрессорное действие адреналина. Совместное применение спиронолактона с ингибиторами АПФ (каптоприл, эналаприл и др.), с нестероидным противовоспалительным ЛС индометацином, с иммунодепрессантом циклоспорином, другими калийсберегающими мочегонными ЛС, препаратами калия (калия хлорид и др.) повышает риск развития гипергликемии (особенно на фоне почечной недостаточности) — с этими препаратами комбинация нерациональна. При совместном применении спиронолактона и препаратов лития (лития карбонат, лития оксидбутират) токсические эффекты последних усиливаются.

7.12. Тактика фармакотерапии артериальной гипертензии

Патогенез артериальной гипертензии (АГ) достаточно сложен и до конца не изучен. Существуют различные представления о первичных механизмах АГ:

- стрессовая дезадаптация высших центров регуляции АД;
- нарушение насосной функции сердца;
- увеличение объема циркулирующей крови;
- задержка в организме H_2O ;
- задержка в организме Na^+ ;
- повышение тонуса гладкой мускулатуры сосудов;
- повышение активности системы ренин-ангиотензин-альдостерон;
- дефицит функционирования мембранных насосов (задержка Na^+ в клетке — активация Na^+ -, Ca^{++} -насоса повышает концентрацию Ca^{++} в цитозоле).

В основном под гипертонической болезнью понимают патологическое состояние, обусловленное неврозом высших корковых и гипоталамических центров регуляции уровня артериального давления. В подавляющем большинстве случаев в основе этиологии гипертонической болезни лежат психоэмоциональный дисбаланс, стрессы, в том числе хронические, синдром хронической усталости и т.д., вызывающие расстройства высшей нервной деятельности, приводящие к нарушению первичных механизмов корковой и подкорковой регуляции тонуса вазомоторной системы с последующим вовлечением в процесс патогенетических нейрогуморальных факторов.

Однако каковы бы не были первичные механизмы, провоцирующие повышение АД, течение АГ определяется в конечном итоге двумя основными параметрами: сердечным выбросом и сопротивлением сосудистой стенки, динамика изменения которых и составляет гемодинамическую основу гипертонической болезни.

Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что основной целью антигипертензивной терапии является не только снижение АД до

уровня, при котором менее вероятно развитие осложнений, связанных с АГ, но и уменьшение сопутствующих изменений, возникающих в органах-мишенях.

На начальном этапе гипертонической болезни, как правило, повышается тонус гладкой мускулатуры сосудов, вследствие чего происходит ее гипертрофия и накопление в сосудистой стенке ионов Na^+ . Нарушение физиологического соотношения между величиной сердечного выброса и ОПС может сопровождаться как повышением минутного объема сердца, нормальной его величиной и даже снижением. В связи с этим выделяют АГ, протекающую по гипер-, эу- и гипокINETическому типу.

Артериальную гипертензию обычно классифицируют исходя из уровня АД. Так, например, американские кардиологи предлагают классифицировать АГ у взрослых следующим образом:

1 стадия (мягкая): систолическое АД 140—159 мм рт. ст., диастолическое — 90—99 мм рт. ст.;

2 стадия (умеренная): систолическое АД 160—179 мм рт. ст., диастолическое — 100—109 мм рт. ст.;

3 стадия (тяжелая): систолическое АД 180—209 мм рт. ст., диастолическое — 110—119 мм рт. ст.;

4 стадия (очень тяжелая): систолическое АД выше 210 мм рт. ст., диастолическое — выше 120 мм рт. ст.

Существует и другая классификация АГ, основанная на уровне диастолического АД:

пограничная АГ — АД от 140/90 до 160/95 мм рт. ст.;

мягкая АГ — диастолическое АД до 104 мм рт. ст.;

умеренная АГ — диастолическое АД до 114 мм рт. ст.;

выраженная АГ — диастолическое АД 115—120 мм рт. ст.;

злокачественная АГ — диастолическое АД выше 120 мм рт. ст.

АГ также можно классифицировать согласно особенностям течения патологического процесса:

быстро прогрессирующая;

прогрессирующая АГ;

стабильная (непрогрессирующая);

с обратным течением (например, с уменьшением гипертрофии миокарда).

Однако в России для оценки тяжести АГ наиболее широко используется классификация, принятая в 1962 г. Всемирной организацией здравоохранения.

I стадия — АД от 140/95 мм рт. ст., протекающая без органических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы;

II стадия — высокие цифры АД, сопровождающиеся гипертрофией левого желудочка сердца, без повреждения органов-мишеней. Однако при инструментальных методах исследования помимо гипертрофии левого желудочка сердца выявляется распространенное или локальное сужение артерий сетчатки, а также атеросклероз аорты, сонных, подвздошных или бедренных артерий;

III стадия — высокие цифры АД, сопровождающиеся гипертрофией левого желудочка сердца с повреждением органов-мишеней (сердце — стенокардия, инфаркт, сердечная недостаточность; мозг — преходящие нарушения мозгового кровообращения, инсульт, гипертоническая энцефалопатия, сосудистая деменция (слабоумие); глазное дно — кровоизлияние или экссудаты с отеком диска зрительного нерва или без него; почки — почечная недостаточность; сосуды — расслаивающаяся аневризма аорты, клинические проявления окклюзионных поражений периферических сосудов).

Помимо артериальной гипертензии выделяют так называемые симптоматические АГ, которые, как правило, возникают в результате первичного поражения не ЦНС, а периферических органов, например, почек.

Выделяют следующие симптоматические АГ.

I. Почечная (встречается наиболее часто):

- Ренопаренхиматозные поражения почек (двухсторонние и односторонние). Двухстороннее поражение почек — острый и хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит, диабетический склероз, передозировка ЛС (например, нестероидных противовоспалительных препаратов — фенацетина и др.). Одностороннее поражение почек — хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, травма почки, злокачественная опухоль почки, болезнь пересаженной почки.

- Реноваскулярные АГ, возникающие, как правило, при атеросклерозе почечных артерий, их тромбозе и эмболии, а также при сдавлении почечных артерий извне.

II. Эндокринные АГ (надпочечниковая, гипофизарные, тиреоидные, паратиреоидные).

III. Гемодинамические (кардиоваскулярные) АГ, возникающие вследствие недостаточности клапанов аорты, атеросклероза аорты, открытого Боталлова (артериального) протока, врожденной и травматической аневризмы, застойной сердечной недостаточности и т.д.

IV. Нейрогенные АГ, возникающие вследствие травмы и опухоли мозга, атеросклероза сонных и позвоночных артерий, энцефалита.

V. Симптоматические АГ при поздних токсикозах беременных.

VI. Симптоматические АГ, возникающие при экзогенных воздействиях на организм: отравлении (например, свинцом, таллием и т.д.), передозировке ЛС (например, глюкокортикостероидов, противозачаточных ЛС, принимаемых *per os*), употреблении продуктов, содержащих тирамин, на фоне лечения ингибиторами МАО (инказан, ниламид и др.), инфекционных заболеваниях (например, ЦНС или почек), тяжелых ожогах.

Патогенетическая фармакотерапия АГ направлена на: снижение сердечного выброса; снижение периферического сосудистого сопротивления; подавление активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; подавление активности катехоламинов; понижение

чувствительности барорецепторов; восстановление в крови и стенках сосудов нормального уровня электролитов, особенно ионов Na^+ ; обратное развитие гипертрофии левого желудочка сердца.

Естественно, что основной целью антигипертензивной терапии является нормализация артериального давления (как минимум, до уровня 140/90 мм рт. ст.) и профилактика или снижение риска развития поражений органов-мишеней. Для этого в арсенале современной медицины имеется большое количество высокоэффективных ЛС, воздействующих на различные звенья патогенеза АГ. Однако многие ЛС, параллельно со снижением уровня АД, вызывают существенные нарушения углеводного и жирового обмена, угнетают функцию ЦНС, изменяют реологию крови и т.д. Поэтому в настоящее время выделяют так называемую группу препаратов «первого ряда», которые в значительной мере лишены вышеприведенных побочных эффектов. К ним относятся:

мочегонные ЛС (тиазидные и «петлевые» диуретики и частично калийсберегающие мочегонные средства);

антагонисты ионов Ca^{++} (предпочтение отдается антагонистам ионов Ca^{++} группы нифедипина пролонгированного действия — амлодипин, нитрендипин, исрадипин и др.);

а-адреноблокаторы;

(3-адреноблокаторы, в том числе и «гибридные»;

ингибиторы АПФ;

блокаторы ангиотензин II рецепторов.

Широко применявшиеся ранее для лечения АГ препараты из групп симпатолитиков (например, резерпин), ганглиоблокаторов (например, бензогексоний, пентамин), миолитиков (например, апрессин) и др. в настоящее время имеют лишь вспомогательное значение.

Медицинский работник, особенно молодой специалист, не должен использовать в своей повседневной работе большое количество антигипертензивных ЛС. Ему необходимо накопить опыт работы с ограниченным кругом эффективных препаратов, на основе своих наблюдений оценить преимущества и недостатки конкретных ЛС, подобрать оптимальные комбинации и т.д. Следует хорошо понимать, что новейший, усиленно рекламируемый препарат не обязательно лучший.

На первом этапе терапии АГ I стадии, как правило, используют монотерапию (реже комбинацию 2-х препаратов) антигипертензивными препаратами первого ряда, сочетая ее с седативной терапией и немедикаментозными методами лечения.

Под немедикаментозными методами лечения понимают: нормализацию режима труда и отдыха с обязательным 8-часовым ночным сном, исключение работы в ночную смену, ограничение приема поваренной соли (не более 4—5 г в сутки), обязательное включение в пищевой рацион продуктов, содержащих соли калия (бананы, изюм, курага, капуста и т.д.) и кальция, в случае избыточной массы тела — отказ от переедания и восстановление нор-

мальной (для каждого конкретного пациента) массы тела, устранение гиподинамии (утренняя зарядка, регулярные пешие прогулки и т.д.). В случае наличия у пациента нарушений психоэмоционального статуса обязательно назначение седативных ЛС, которые подбирают строго индивидуально, в зависимости от особенностей состояния больного:

при тревожно-депрессивном состоянии больному назначают антидепрессант амитриптилин по 0,5—2 таблетки 1—2 раза в день;

при наличии у пациента страха смерти, повышенной раздражительности, психомоторного возбуждения и т.д. обычно назначают транквилизаторы (например, диазепам или элениум по 0,5—1 таблетке 1—2 раза в день);

пациентам среднего возраста желательно назначать «дневные» транквилизаторы триоксазин, грандаксин по 1—2 таблетки перед возможными психоэмоциональными нагрузками. Эти же препараты, а также нозепам, мепробамат и т.д. можно назначать коротким курсом (3—5 дня) по 1—2 таблетки 2—3 раза в день;

хороший седативный эффект также достигается при длительном совместном приеме отвара травы пустырника (6—8 г) и отвара корня валерианы (3—6 г). Лекарственные травы заливают 200 мл воды, держат на кипящей водяной бане 15—20 мин, затем охлаждают. Принимают по 20 мл 2—3 раза в день.

Помимо седативных ЛС пациентам среднего возраста целесообразно рекомендовать прием антиагрегантов, например, ацетилсалициловой кислоты по 75—100 мг 1 раз в сутки постоянно.

Необходимо также ориентировать пациентов, страдающих АГ II и III стадии, на то, что процесс лечения должен быть непрерывным и в подавляющем большинстве — длительным.

В случае, если в течение 2—3 месяцев не удастся добиться успеха в лечении или когда заболевание переходит во вторую стадию, дозу антигипертензивного ЛС, используемого для монотерапии, следует увеличить или заменить на препарат из другой группы «первого ряда». Однако в этом случае более рационально перейти на комбинированное применение антигипертензивных ЛС «первого ряда»:

Р-адреноблокатор + ингибитор АПФ;
(3-адреноблокатор + мочегонное ЛС;
(3-адреноблокатор + антагонист ионов Ca^{++} ;
ингибитор АПФ + мочегонное ЛС;
ингибитор АПФ + антагонист ионов Ca^{++} .

Если же и эта комбинированная терапия не позволит достичь желаемого эффекта или в тех случаях, когда лечение начинают у пациентов, страдающих АГ с высокими цифрами АД, протекающей с поражением органов-мишеней, рационально назначить комбинацию из 3 или 4 препаратов «первого ряда». Например:

р-адреноблокатор + ингибитор АПФ + мочегонное ЛС;
р-адреноблокатор + антагонист ионов Ca^{++} + мочегонное + а-адреноблокатор.

При этом необходимо помнить, что на первом этапе лечения АД следует понижать не более чем на 15—20 % от исходного уровня, и только убедившись в том, что такое понижение АД не вызывает существенных нарушений в состоянии больного (динамическое нарушение мозгового кровообращения, прогрессирование ИБС, почечная недостаточность и т.д.), можно переходить к постепенному понижению АД до нормальных величин.

Достаточно часто АГ протекает на фоне таких заболеваний как ИБС, нарушения ритма сердца, сердечная недостаточность и т.д. Сочетание этих патологических процессов увеличивает риск развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений: инфаркт, инсульт, внезапная коронарная смерть. Вместе с тем эффективное лечение АГ, сопутствующей этим заболеваниям, позволяет в значительной степени снизить риск этих осложнений.

Пациентам, страдающим АГ и ИБС, нормализацию артериального давления следует проводить постепенно и длительно, особое внимание уделяя профилактике рефлексной тахикардии, которая может развиваться при быстром понижении артериального давления. Как правило, для этой цели используют (3-адреноблокаторы (например, атенолол 50—100 мг 1—2 раза в сутки *per os* или пропранолол 20—40 мг 3 раза в сутки *per os*), которые комбинируют с антагонистами ионов Ca^{++} , в основном, группы нифедипина (например, амлодипин 5—10 мг 1—2 раза в сутки *per os*). Однако необходимо подчеркнуть, что у пациентов с нестабильной стенокардией или острым инфарктом миокарда применение короткодействующих препаратов нифедипина, например, коринфара, **противопоказано**.

Для лечения пациентов, страдающих АГ и стенокардией напряжения без явлений нарушения сократительной функции левого желудочка, обычно используют (3-адреноблокаторы (например, атенолол 50—100 мг 1—2 раза в сутки *per os* или пропранолол 20—40 мг 3 раза в сутки *per os*). В тех же случаях, когда монотерапия (3-адреноблокаторами оказывается неэффективной, их комбинируют с мочегонными ЛС из группы тиазидных диуретиков (например, гипотиазидом 50—100 мг 1—2 раза в сутки *per os*) и антагонистами ионов Ca^{++} (например, амлодипином 5—10 мг 1—2 раза в сутки *per os*).

В тех случаях, когда стенокардия напряжения, сопутствующая АГ, протекает на фоне снижения сократительной функции левого желудочка, обычно назначают ингибиторы АПФ (например, эналаприл 2,5—20 мг 1—2 раза в сутки *per os*) или блокаторы ангиотензин II рецепторов (например, лозартан 50 мг 1 раз в сутки *per os*, суточную дозу можно разделить на 2 приема — утром и вечером), комбинируя их прием с тиазидными мочегонными лекарственными средствами (например, гипотиазидом 50—100 мг 1—2 раза в сутки *per os*). Если такой комбинацией ЛС должного эффекта достигнуть не удастся, можно использовать (3-адрено-

блокаторы с внутренней симпатомиметической активностью (например, ацебуталол 100 мг 1—2 раза в сутки *per os*) или нифедипины 2-го поколения (например, амлодипин 5—10 мг 1—2 раза в сутки *per os*).

Для лечения пациентов, перенесших инфаркт миокарда, страдающих АГ, как правило, используют (3-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью (например, ацебуталол 100 мг 1—2 раза в сутки *per os*), комбинируя их с ингибиторами АПФ (например, эналаприлом 2,5—20 мг 1—2 раза в сутки *per os*) или антагонистами ангиотензин II рецепторов (например, лозартаном 50 мг 1 раз в сутки *per os*, суточную дозу можно разделить на 2 приема — утром и вечером). Такая комбинация обусловлена тем, что (3-адреноблокаторы понижают риск развития повторного инфаркта миокарда и внезапной смерти, а ингибиторы АПФ используют для профилактики развития или прогрессирования сердечной недостаточности.

Для лечения АГ, протекающей на фоне сердечной недостаточности, в качестве гипотензивных средств обычно используют ингибиторы АПФ (например, эналаприл 2,5—40 мг 1—2 раза в сутки *per os*) или антагонисты ангиотензин II рецепторов (например, лозартан 50 мг 1 раз в сутки *per os*, суточную дозу можно разделить на 2 приема — утром и вечером), сочетая их прием с мочегонными ЛС из группы тиазидных (например, гипотиазид 50—100 мг 1—2 раза в сутки *per os*) или петлевых диуретиков (например, фуросемид 20—40 мг 1—3 раза в сутки *per os*). В случае сопутствующей тахикардии используют β3-адреноблокаторы, не кумулирующиеся в организме (например метопролол по 50—100 мг 1—2 раза в сутки *per os*). Также возможна комбинация ингибиторов АПФ с нифедипинами 2-го поколения (например, амлодипином 5—10 мг 1—2 раза в сутки *per os*).

Помимо применения гипотензивных средств «первого ряда», в дифференцированной терапии АГ могут быть использованы следующие ЛС, которые применяют строго индивидуально и, как правило, в тех случаях, когда не удается достичь стойкого терапевтического эффекта от препаратов «первого ряда»: гипотензивные препараты центрального механизма действия, периферические α-адреноблокаторы, артериодилататоры прямого миолитического действия, ганглиоблокаторы, периферические вазодилататоры смешанного действия.

7.12.1. Гипотензивные препараты центрального механизма действия

I поколения: клофелин, метилдофа, гуанфацин — стимуляторы центральных α₂-рецепторов.

II поколения: моксонидин — стимулятор центральных имидазолиновых рецепторов.

Клофелин

Клофелин является парциальным агонистом α_2 -адренорецепторов. Стимуляция центральных α_2 -адренорецепторов клофелином тормозит активность сосудодвигательного центра, расположенного в продолговатом мозге. В результате этого уменьшается тонус симпатической и повышается тонус парасимпатической нервной системы, что клинически проявляется снижением АД и развитием брадикардии. Снижение АД сопровождается падением уровня катехоламинов в периферической крови и повышением чувствительности прессорных центров ствола мозга к барорефлекторному торможению. Гемодинамически это выражается уменьшением ОПС, замедлением ЧСС и снижением сердечного выброса. У пациентов, длительно принимающих клофелин, возможна задержка воды в организме. Помимо основного гипотензивного действия, клофелин обладает обезболивающей и седативной активностью, устраняет эмоционально-аффективные, моторные и гемодинамические реакции на боль.

Фармакокинетика. Хорошо всасывается в ЖКТ. При приеме per os: биодоступность — 75 %; начало действия — через 30—60 мин, максимальный эффект — через 1—2 ч, продолжительность действия — 6—8 ч. При сублингвальном применении: начало действия — через 15—20 мин, максимальный эффект — через 30—45 мин, продолжительность действия 4—6 ч. При в/м введении: начало действия — через 10 мин, максимальный эффект — через 30—45 мин, продолжительность действия — 6—8 ч. При в/в введении: начало действия — через 2—5 мин, максимальный эффект — через 20—25 мин, продолжительность действия 4 ч. Хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Метаболизируется в печени. Выводится с мочой.

Показания к применению. Артериальная стабильная гипертензия; алкогольная или наркотическая абстиненция; первичная открытоугольная глаукома; лечение гипертонического криза; премедикация, обезболивание, потенцирование наркоза. **Способ применения и дозы.** Внутрь, независимо от приема пищи. При артериальной гипертензии — по 0,075 мг (больным среднего и пожилого возраста 0,0375 мг) 2—4 раза в день. При недостаточно выраженном гипотензивном эффекте дозу увеличивают через каждые 1—2 дня на 0,0375 мг ($\frac{1}{2}$ таблетки по 0,075 мг) до 0,15—0,3 мг. Продолжительность лечения — от нескольких недель до 6—12 мес или больше. При гипертонических кризах — в/м, п/к или в/в. В/м и п/к — по 0,5—1,5 мл 0,01 %-го раствора. Если гипотензивный эффект выражен недостаточно, инъекции назначают до 3—4 раз в день. Для внутривенной инъекции 0,5—1,5 мл 0,01 %-го раствора разводят в 10—20 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят медленно в течение 3—5 мин.

При **инфаркте миокарда** с целью **обезболивания** возможно медленное в/в введение 0,1 мг клофелина (1 мл 0,01 %-го раствора),

что через 5—10 мин приводит к полному подавлению или значительному уменьшению боли. Параллельно с этим отмечается седативный эффект. Гипотензивное действие препарата проявляется только при повышенном уровне АД.

По боковое действие. Артериальная гипотензия; ортостатическая гипотензия; синдром отмены; сухость во рту, запоры; сонливость, вялость; угнетение дыхания (у детей); снижение либидо.

Противопоказания. Беременность; гипертоническая болезнь III степени с выраженным атеросклерозом мозга. *Взаимодействие с ЛС других групп.* Нельзя сочетать с резерпином, трипиклическими антидепрессантами, хинидином, дигоксином.

Метилдофа

Также, как и клофелин, является парциальным агонистом α_2 -адренорецепторов продолговатого мозга. Оказывает аналогичное действие на сердечно-сосудистую систему. Особенность механизма действия метилдофы заключается в том, что препарат способствует образованию в синапсах симпатической нервной системы не нейромедиатора норадреналина, а физиологически неактивного а-метилнорадреналина. В настоящее время метилдофу рассматривают как препарат выбора при лечении АГ у беременных женщин.

Фармакокинетика. Всасывается в ЖКТ. При приеме пер ос: биодоступность — 50 %; начало действия — через 30—60 мин, максимальный эффект — через 4—6 ч, продолжительность действия — 10—16 ч и более. При в/в введении: начало действия — через 2—5 мин, максимальный эффект — через 20—25 мин, продолжительность действия — 4—6 ч. Хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Частично биотрансформируется в печени. Выделяется в основном с мочой в неизменном виде.

Показания к применению. Гипертоническая болезнь I—II стадии, в том числе и у беременных.

Способ применения и дозы. Назначают внутрь, в/в. При приеме пер ос начальная доза — 250 мг 2—3 раза в сутки (первый прием — вечером, перед сном). Через каждые 2 дня дозу увеличивают на 250 мг. Максимальная суточная доза — 3 г, при сочетании с другими гипотензивными препаратами — не более 500 мг в сутки. При достижении необходимого эффекта дозу снижают на 250 мг каждые 2 дня до достижения поддерживающей дозы. Для пожилых людей начальная доза — 125 мг 1—2 раза в сутки, максимальная суточная доза — 2 г в 2 приема. В/в капельно вводят в течение 30—60 мин 250—500 мг в 100 мл 5 %-й глюкозы. *По боковое действие.* Брадикардия; ортостатическая гипотензия; миокардит; нарушения сна; аллергия; подавление функции костного мозга; гемолитическая анемия; нарушение функции печени. *Противопоказания.* Активный гепатит; хронические заболевания печени; иммунные нарушения; лактация.

Взаимодействие с ЛС других групп. Несовместим с трициклическими антидепрессантами.

Моксонидин

Препарат является полным агонистом пре- и постсинаптических α_2 -адренорецепторов. Также обладает всеми эффектами клофелина, но, кроме этого, способен стимулировать имидазолиновые рецепторы (I₁), расположенные в центральной нервной системе, оказывающие тормозное воздействие на тоническую и рефлекторную активность центров, регулирующих тонус симпатической нервной системы. Имеются данные о том, что препарат влияет на периферические имидазолиновые рецепторы, расположенные на мембране адреномодулирующих хромаффинных клеток надпочечников (клетки, продуцирующие катехоламины — адреналин, норадреналин).

Моксонидин уменьшает гипертрофию левого желудочка, оптимизирует капиллярное кровоснабжение миокарда, понижает ОПС и сопротивление сосудов малого круга кровообращения, уменьшает содержание в крови ренина и ангиотензина-11. *Фармакокинетика.* Хорошо всасывается в ЖКТ. При приеме per os — биодоступность 90 %; начало действия — через 60 мин, максимальный эффект — через 3—6—10 ч, продолжительность действия — до 24 ч. Выводится в основном с мочой в неизменном виде (до 60 %).

Показания к применению. Артериальная гипертензия. **Способ применения и дозы.** Внутрь во время или после еды. Обычно начальная доза 0,2 мг 1 раз в день. Возможно увеличение дозы до 0,4 мг в 1—2 приема. Максимальная суточная доза — 0,6 мг.

Побочное действие. Сухость во рту, утомляемость, слабость, головные боли, головокружение, угнетение ЦНС, периферические отеки.

Противопоказания. Слабость синусового узла, АВ-блокада II—III степени, брадикардия, тяжелые нарушения ритма сердца, эпилепсия, глаукома, беременность, лактация. Не назначают детям до 16 лет.

7.12.2. Периферические α -адреноблокаторы

Периферические α_1 - и α_2 -адреноблокаторы

Фентоламин

Препарат оказывает неизбирательное α -адреноблокирующее действие, влияя одновременно на постсинаптические α_1 - и пресинаптические α_2 -адренорецепторы, т.е. вызывает физиологическую денервацию сосудов, главным образом, артерий, артериол и прекапиллярных сфинктеров.

Фентоламин, как и другие α -адреноблокаторы, блокирует передачу адренергических сосудосуживающих импульсов, что приводит к понижению уровня АД, а также к снятию спазмов периферических сосудов, особенно артериол и прекапилляров, улучшению кровоснабжения мышц, кожи, слизистых оболочек и т.д. **Фармакокинетика.** При приеме per os: биодоступность низкая, поэтому применяется только парентерально. При в/в капельном введении: начало действия — через 10—15 мин, максимальный эффект — через 30 мин, продолжительность действия — 1,5 ч. При в/в струйном введении: начало действия — через 30—60 с, максимальный эффект — через 2 мин, продолжительность действия 15—20 мин. При в/м введении: начало действия — через 5—10 мин, максимальный эффект — через 20 мин, продолжительность действия 30—45 мин. Метаболизируется в печени. Выводится с желчью и мочой.

Показания к примен'ению. Для предупреждения и лечения гипертонических кризов, купирования катехоламиновых кризов у больных феохромоцитомой, в том числе до и после операции по поводу ее удаления.

Способ применения и дозы. Для лечения и профилактики гипертонических кризов у больных феохромоцитомой препарат вводят в/в в дозе 2—5 мг; детям — 1 мг. При оперативном лечении феохромоцитомы фентоламин вводят в той же дозе за 1—2 ч до операции. В случае необходимости во время операции дозу можно повторить, но не ранее, чем через 2 ч.

Побочное действие. Тахикардия, головокружение, тошнота, рвота, понос, набухание слизистой оболочки носа, гиперемия и зуд кожи. Возможен ортостатический коллапс. *Противопоказания.* Тяжелые органические поражения сердечно-сосудистой системы.

Периферические α , -адреноблокаторы

Празозин

Ж■

Празозин является селективным α^1 -адреноблокатором. Он оказывает прямое расслабляющее действие на гладкую мускулатуру артериол, а на тонус вен влияет мало. Препарат снижает ОПС, понижает давление в легочных венах и правом предсердии, т.е. уменьшает пред- и постнагрузку на миокард и уменьшает потребность сердца в кислороде. Оказывает благоприятное влияние на липидный спектр крови. У пациентов с аденомой простаты расслабляет гладкие мышцы и расширяет шейку мочевого пузыря — эффект наступает постепенно за 2—3 недели. **Фармакокинетика.** Хорошо всасывается в ЖКТ. При приеме per os: биодоступность — 50—85 %; начало действия — через 30—180 мин, максимальный эффект — через 2—4 ч, продолжительность действия — 6—8 ч. Связь с белками плазмы крови — 97 %.

Метаболизируется в печени. Выводится из организма в основном с желчью.

Показания к применению. Гипертоническая болезнь (любые формы, в том числе и в сочетании с сахарным диабетом, сердечной недостаточностью или бронхообструктивными заболеваниями); хроническая сердечная недостаточность; аденома предстательной железы. **Способ применения и дозы.** Внутрь. Начальная доза — 0,5—

1 мг перед сном в горизонтальном положении, далее — по 1 мг 2—3 раза в день. С интервалом в 5—7 дней суточную дозу можно увеличивать до 6—15 мг (в 2—3 приема), максимальная суточная доза — 20 мг. Максимальный эффект обычно наступает через 4—6 недель.

Побочное действие. Ортостатическая гипотензия; головная боль, головокружение, слабость; бессонница; диспепсические расстройства; кожная сыпь; импотенция; артралгии.

Противопоказания. Сердечная недостаточность на фоне констрикторного перикардита, тампонада сердца, беременность, лактация.

Взаимодействие с ЛС других групп. Усиливает гипотензивный эффект мочегонных ЛС и (3-адреноблокаторов.

7.12.3. Артериодилататоры прямого миолитического действия

Апрессин

Оказывает прямое миолитическое действие, ограничивая поступление ионов Ca^{++} в гладкомышечные клетки сосудов. Кроме того, снижает активность фермента дофамингидроксилазы, стимулирующего превращение дофамина в норадреналин и тем самым уменьшает активирующее влияние норадреналина на α -адренорецепторы сосудов. Препарат расслабляет мускулатуру мелких артерий и артериол, т.е. снижает ОПС. Действует преимущественно на сосуды головного мозга, сердца, почек, понижая активность центров регуляции симпатического тонуса. Ввиду снижения постнагрузки происходит резкое снижение АД. Действие апрессина во многом обусловлено его спазмолитическим влиянием на мофибриллы артериол, и частично — понижением центрального симпатического тонуса. Спазмолитический эффект, возможно, связан с наличием в молекуле апрессина гидразиновой группы ($-\text{NH}-\text{NH}_2$), способной задерживать инактивацию эндогенных сосудорасширяющих факторов, в том числе окиси (оксида) азота (NO).

фармакокинетика. Хорошо всасывается в ЖКТ. При приеме пер ос в зависимости от индивидуальных особенностей организма биодоступность препарата колеблется в пределах 25—55 %. Начало действия — через 20—30 мин, максимальный эффект — через 1—2 ч, продолжительность действия 3—8 ч. При в/в введении: начало

действия — через 10—20 мин, максимальный эффект — через 30—60 мин, продолжительность действия — 3—8 ч. Связь с белками плазмы — 85 %. Метаболизируется в печени. Выводится в основном с мочой. *Показания к применению.* Гипертоническая болезнь, в том числе злокачественная гипертония. Более эффективен на ранних стадиях заболевания. Рекомендуются при гипертонической болезни с почечной недостаточностью. Применяется при эклампсии, почечной недостаточности.

Способ применения и дозы. Назначают внутрь вначале по 10 мг 4 раза в день; при необходимости каждые 2—4 дня дозу повышают до 25 мг 4 раза в день, при невозможности определения типа ацетилирования суточная доза не должна превышать 100 мг; кроме того, повышение эффекта при приеме более высоких доз незначительно. Парентерально вводят в urgentных ситуациях (токсикоз беременных) обычно в стационаре. Чаще апрес-син вводят в вену либо медленно болюсом 5—10 мг (действие начинается через 10 мин и длится 30 мин), либо капельно (200 мг на 400 мл изотонического раствора натрия хлорида) — начальная скорость 1 мг/мин в течение 20 мин, а затем со скоростью, необходимой для поддержания соответствующего уровня АД или увеличения ЧСС до 120 уд./мин. Обычно эта доза составляет 1—10 мг (реже 30 мг) в час. Реже вводят п/к или в/м по 10—50 мг каждые 30 мин. Суточная доза не должна превышать 300 мг. *Побочное действие.* Тахикардия, боль в области сердца, головокружение, головная боль, ортостатический коллапс, тошнота, рвота, сыпь, отеки различной локализации, потливость, слезотечение, повышение температуры. При длительном приеме иногда развивается синдром, напоминающий системную красную волчанку.

Противопоказания. Аутоиммунные заболевания, аортальный или митральный стеноз, тяжелая форма ИБС, феохромоцитома.

7.12.4. Ганглиоблокаторы

В связи со структурным сходством с ацетилхолином ганглиоблокаторы связываются с Н-холинорецепторами постсинаптических мембран симпатической и парасимпатической системы и препятствуют воздействию на них ацетилхолина. Также оказывают угнетающее влияние на клубочковую зону и хромоаффинную ткань надпочечников. Угнетающее влияние ганглиоблокаторов на хромоаффинную ткань коркового слоя надпочечников приводит к уменьшению выработки катехоламинов — адреналина и норадреналина. Затрудняя передачу сосудосуживающих импульсов в симпатических ганглиях, ганглиоблокаторы вызывают существенное расширение мелких артерий, артериовенозных анастомозов и капилляров, понижают давление в правом желудочке и малом круге кровообращения. Уменьшают венозный возврат и преднагрузку на

сердце, а в результате расширения артерий снижают ОПС и, следовательно, постнагрузку на сердце. Уменьшают тонус вен и способствуют гравитационному перемещению крови в нижние части тела. Необходимо отметить, что ганглиоблокаторы вызывают фармакологическую денервацию сосудов, повышая чувствительность периферических адрено- и холинореактивных рецепторов, т.е. повышает реакции сердечно-сосудистой системы на медиаторы адреналин и ацетилхолин.

Различают ганглиоблокаторы короткого, среднего и длительного действия.

Ганглиоблокаторы короткого действия

Арфонад

Фармакокинетика. Плохо всасывается в ЖКТ. Применяется только парентерально — в/в. При в/в капельном введении: начало действия — через 2—3 мин, максимальный эффект — через 5—20 мин, продолжительность действия после окончания в/в введения — 10—20 мин. Биотрансформируется в печени. Выводится с мочой.

Показания к применению. Управляемая гипотония в хирургии, острый отек легких у больных с левожелудочковой недостаточностью, гипертонические кризы.

Способ применения и дозы. Для управляемой гипотонии инфузию 1 %-го раствора препарата начинают со скоростью с 60 капель (приблизительно 3 мг) в минуту. После достижения необходимого уровня АД переходят на поддерживающую дозу 10—30 капель (0,5—1,5 мг) в минуту. Артериальное давление следует контролировать каждые 3—5 мин. Молодым и сильным пациентам требуются повышенные дозы.

Пациентам с гипертоническим кризом и/или отеком легких на фоне гипертонического криза препарат также можно вводить в/в медленно под контролем АД в дозе 0,1—0,2 мг/кг массы тела, предварительно растворив его в 20 мл 5 %-го раствора глюкозы. **Побочное действие.** Тошнота, рвота, ощущение жара, тахикардия, паралитическая непроходимость кишечника, атония мочевого пузыря. Однако эти осложнения наблюдаются крайне редко и являются следствием парасимпатической блокады.

Противопоказания. Анемия, кровопотеря, шок, асфиксия, легочная недостаточность, прогрессирующий атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, острые заболевания почек и печени. Невозможность возмещения кровопотери. Беременность (опасность для плода) и роды.

Ганглиоблокаторы средней продолжительности действия

Пентамин

Фармакокинетика. Плохо всасывается в ЖКТ. Применяется парентерально. При в/в введении: начало действия — через 2—5 мин,

максимальный эффект — через 30—60 мин, продолжительность действия — 2—4 ч, При в/м введении: начало действия — через 15—20 мин, максимальный эффект — через 30—60 мин, продолжительность действия — 2—4 ч. Метаболизируется в печени. Выводится с мочой.

Показания к применению. Гипертоническая болезнь (I, II стадии), в том числе и гипертонические кризы. Управляемая гипотония.

Способ применения и дозы. Для лечения гипертонической болезни в/м 0,5—2 мл 5 %-го раствора 2—3 раза в день. При гипертонических кризах, отеке легких, отеке мозга вводят в вену 0,2—0,5 мл или более 5 %-го раствора, разведенных в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5 %-го раствора глюкозы. Вводят медленно, под контролем артериального давления общего состояния. Можно вводить в/м 0,5—2 мл 5 %-го раствора. Для управляемой гипотензии вводят в вену перед операцией 0,8—1,2 мл 5 %-го раствора (40—60 мг), при необходимости в/в введение повторяют до общей дозы 120—180 мг (2,4—3,6 мл 5 %-го раствора). Высшая разовая доза — 3 мл 5 %-го раствора, суточная — 9 мл 5 %-го раствора.

Побочное действие. Общая слабость, головокружение, сердцебиение. Большие дозы могут вызвать ортостатический коллапс, выраженный мидриаз (расширение зрачка), сухость во рту, атонию мочевого пузыря.

Противопоказания. Гипотония, тяжелые паренхиматозные поражения почек, печени, дегенеративные изменения центральной нервной системы, тромбофлебиты.

7.12.5. Периферические вазодилататоры смешанного действия

Натрия нитропруссид

Препарат является высокоэффективным периферическим вазодилататором. Расширяет как артериальные, так и венозные сосуды. При в/в введении оказывает быстрый, сильный, но непродолжительный гипотензивный эффект; уменьшает нагрузку на сердце и потребность миокарда в кислороде. По механизму действия близок к органическим нитратам (см. стр. 119, 120). **Фармакокинетика.** Плохо всасывается в ЖКТ. Применяется только в/в. Начало действия при в/в капельном введении — через 30—60 с, максимальный эффект — через 5 мин, продолжительность действия после окончания инфузии — 5—10 мин. Метаболизируется в эритроцитах. Выводится медленно с мочой. **Показания к применению.** Применяют натрия нитропруссид в комплексной терапии при острой сердечной недостаточности, особенно в случаях, резистентных к обычным терапевтическим мероприятиям. Введение препарата быстро купирует признаки сердечной астмы и угрожающего отека легких, а также улуч-

шает показатели сердечной гемодинамики. Помимо этого применяют при хронической сердечной недостаточности, при гипертонических кризах на фоне острого инфаркта миокарда, гипертонической энцефалопатии.

Способ применения и дозы. Препарат вводят только в/в. Раствор натрия нитропруссид готовят непосредственно перед применением. Сначала растворяют содержимое одной ампулы (25 или 50 мг) в 5 мл 5 %-го раствора глюкозы, а затем разводят дополнительно в 1000; 500 или 250 мл 5 %-го раствора глюкозы. При разведении 50 мг препарата в 500 мл раствора 1 мл содержит 100 мкг (при разведении в 250 или 1000 мл — соответственно 200 или 50 мкг).

При инфузиях, продолжающихся до 3 ч, рекомендуются следующие дозы из расчета на 1 кг массы тела в минуту: начальные 0,3—1 мкг/кг в минуту, средняя 3 мкг/кг в минуту и максимальная у взрослых 8 мкг/кг в минуту. При управляемой гипотонии во время хирургической операции под наркозом или на фоне приема антигипертензивных препаратов за 3-часовую инфузию препарат обычно достаточно ввести в суммарной дозе 1 мг/кг. При введении со скоростью 3 мкг/кг в минуту артериальное давление обычно понижается на 30—40 %. При долговременной инфузии (дни, недели) средняя скорость введения не должна превышать 2,5 мкг/кг в минуту, что соответствует 3,6 мг/кг в день. При этом необходимо постоянно следить за содержанием цианида в крови или плазме, концентрация которого не должна превышать в крови 100 мкг на 100 мл, а в плазме 8 мкг на 100 мл. Если инфузии продолжаются более 3 дней, следует контролировать также содержание тиоцианата, концентрация которого не должна превышать 6 мг в 100 мл сыворотки крови. При тахифилаксии (быстром снижении лечебного эффекта при повторном применении препарата) к натрия нитропруссиду, когда гипотензивный эффект препарата ослабевает вследствие компенсаторной реакции организма (чаще это встречается у людей молодого возраста), максимальные дозы, указанные выше, превышать нельзя. Скорость инфузии, т.е. дозу препарата, соотносящую и контролируя за единицу времени, определяют индивидуально при постоянном контроле уровня артериального давления.

Следует применять только свежеприготовленные растворы. Сразу же после приготовления раствора и заполнения системы для капельного введения принимают меры к защите препарата от действия света, обертывая сосуд с раствором и прозрачные детали системы непрозрачной черной бумагой, пластиковой пленкой или металлической фольгой, приложенной к упаковке. Применение неразведенного раствора **не допускается**.

Натрия нитропруссид является высокоэффективным периферическим вазодилататором, но применять его надо с большой осторожностью. Раствор необходимо вводить под тщательным конт-

рол ем артериального давления, систолическое давление должно снизиться не более чем до 100—110 мм рт. ст. При большой концентрации и быстром введении возможны быстрое понижение артериального давления, тахикардия, рвота, головокружение, бессознательное состояние. В этих случаях следует замедлить скорость инфузии или полностью прекратить введение препарата. **Побочное действие.** Головная боль, головокружение, тош-

Противопоказания. Кровоизлияние в мозг, нарушенный метаболизм цианидов, болезни почек, гипотиреоз, беременность, детский и старческий возраст. С осторожностью — при повышенном внутричерепном давлении.

7.13. Тактика фармакотерапии гипертонического криза

Под гипертоническим кризом понимают такое течение гипертонической болезни или симптоматической гипертензии, которое характеризуется резким повышением АД продолжительностью от нескольких часов до нескольких суток. Диагностическим признаком гипертонического криза служит подъем диастолического артериального давления выше 120—130 мм рт. ст.

Тактика лечения гипертонического криза зависит от особенностей его течения. В тех случаях, когда в клинической картине криза отсутствуют признаки поражения органов-мишеней или они минимальны, артериальное давление следует снижать медленно — его понижают до нормального уровня в течение нескольких дней в зависимости от индивидуального состояния пациента. Первоначальной целью лечения является понижение диастолического давления до 100—110 мм рт. ст. При этом *особое внимание* следует уделить *градуированному снижению АД*, так как резкое снижение АД может вызвать ишемию головного мозга, сердца и почек.

Для этой цели обычно прибегают к приему гипотензивных средств per os. Как правило, назначают нифедипин (коринфар) сублингвально. Таблетку или капсулу нифедипина (10 мг) следует разжевать или рассосать под языком, не проглатывая. В тех случаях, когда опасаются быстрого развития эффекта (резкого снижения АД), можно начать с 1/2 таблетки (5 мг) и повторить прием через 40—60 мин. Обычно действие препарата начинается через 20—30 мин и длится до 4—5 ч. После понижения диастолического давления до 100—110 мм рт. ст. переходят на прием препаратов длительного действия. Следует помнить, что сублингвальный прием нифедипина может усилить тяжесть течения ИБС, поэтому следует соблюдать осторожность при назначении препарата больным, страдающим этой патологией.

Другим возможным способом лечения неосложненного гипертонического криза является насыщающая терапия клофелином:

0,2 мг на первый прием, далее по ОД мг/ч до общей дозы 0,7 мг или снижения среднего АД на 20 мм рт. ст. АД измеряют каждые 15 мин в течение первого часа, каждые 30 мин в течение второго часа, затем — каждый час. На 6-м часу назначают петлевой диуретик фуросемид 20—40 мг per os, после достижения желаемого эффекта повторный прием клофелина допускается не ранее, чем через 8 ч. Необходимо подчеркнуть, что при этой схеме лечения возможно развитие выраженного седативного эффекта.

Однако у некоторых пациентов требуется более быстрое понижение АД. Такая тактика осуществляется при гипертонических кризах, протекающих с поражением органов-мишеней или реальной угрозой их поражения. Вместе с тем необходимо помнить, что и в этом случае понижение среднего АД не должно превышать 15—25 % от исходной величины. При этом выделяют 2 группы патологических состояний.

Группа — это патологические состояния, требующие понижения АД в течение нескольких часов:

Гипертонический криз с цифрами диастолического АД выше 130 мм рт. ст., протекающий с кровоизлиянием в сетчатку глаза или отеком зрительного нерва. В качестве гипотензивных ЛС используют натрия нитропруссид в/в (см. стр. 250) и нитроглицерин в/в (см. стр. 119).

Ишемический инсульт с высокими цифрами АД. Однако следует помнить, что в острую фазу ишемического инсульта существенно нарушена ауторегуляция тонуса мозговых сосудов. Поэтому резкое снижение АД может привести к еще большему ухудшению мозгового кровотока, вследствие чего от назначения гипотензивных лекарственных средств следует отказаться, если диастолическое давление не превышает 120 мм рт. ст. В качестве гипотензивных ЛС используют в/в введение натрия нитропруссида (см. стр. 249) или нитроглицерина (см. стр. 206).

Интенсивно протекающий синдром отмены гипотензивных ЛС, который развивается обычно в течение 24—72 ч после прекращения приема гипотензивных ЛС (как правило, клофелина, метил-дофа, Р-адреноблокаторов) и обусловлен гиперреактивностью симпатической нервной системы. Помимо высоких цифр АД, больные жалуются на сердцебиение, потливость, чувство тревоги и страха, возможности развития инсульта, ОИМ. Лечение: селективные α₁-адреноблокаторы (например, празозин — см. стр. 245) и возобновление приема отмененных препаратов.

Тяжелые ожоги; в качестве гипотензивных ЛС обычно используют ингибиторы АПФ (например, каптоприл 25—50 мг под язык), антагонисты ионов Са⁺⁺ (например, коринфар 10—20 мг под язык), (3-адреноблокаторы (например, пропранолол 20—40 мг per os).

Тяжелая артериальная гипертензия в предоперационном периоде или в раннем постоперационном периоде; в этих случаях обычно в/в вводят (3-адреноблокаторы (например, обзидан — см. стр. 240).

Артериодилататоры прямого миолитического действия не назначают, так как они увеличивают риск кровотечения.

Группа — это патологические состояния, требующие снижения АД в течение 1 ч.

Необходимо хорошо понимать, что и в этих случаях величина снижения среднего АД не должна превышать 15—25 % от исходного уровня.

Поражения сердца:

Острая левожелудочковая недостаточность на фоне гипертонического криза (подробная тактика лечения — см. стр. 276). Антагонисты ионов Ca^{++} и (3-адреноблокаторы не используются ввиду возможности снижения насосной функции левого желудочка.

Острый инфаркт миокарда на фоне гипертонического криза. Для коррекции АД обычно используют в/в введение органических нитратов, р-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ (подробная тактика лечения — см. стр. 206, 208).

Расслаивающая аневризма аорты. Лечение начинают с дробного в/в введения (3-адреноблокатора, например, пропранолола (обзидан) по 1 мг 0,1 %-го раствора, растворив препарат в 15 мл изотонического раствора хлорида натрия (подробно см. стр. 208) с последующим внутривенным введением нитропруссид натрия (подробно см. стр. 249). Необходимо помнить, что нитропруссид натрия или нитроглицерин для в/в введения можно вводить только после в/в введения (3-адреноблокаторов. Применение периферических вазодилататоров (апрессин) **категорически противопоказано**, так как они могут увеличить напряжение стенки аорты и тем самым спровоцировать дальнейший ее разрыв.

Поражения ЦП С:

Внутричерепные кровоизлияния. Препаратом выбора является нитропруссид натрия, который вводят в/в (подробно см. стр. 249). Следует помнить, что в острую фазу геморрагического инсульта нарушена ауторегуляция тонуса мозговых сосудов, вследствие чего значительное понижение АД может существенно ухудшить кровоток по сосудам мозга, поэтому от гипотензивной терапии следует отказаться в тех случаях, когда диастолическое давление не превышает 120 мм рт. ст. В тех же случаях, когда гипотензивная терапия проводится и на ее фоне ухудшается неврологический статус больного, в/в введение нитропруссид натрия следует немедленно прекратить.

Гипертоническая энцефалопатия. Препаратом выбора является нитропруссид натрия. Препарат вводят в/в (подробно см. стр. 249). Возможно использование антагониста ионов Ca^{++} группы нифедипина — нимодипина (нимотоп). 2 мг нимодипина растворяют в 50 мл специально прилагаемого спиртового растворителя (растворитель содержит 23,7 % этилового спирта), вводят в/в медленно, в течение 2-х ч, со скоростью 15 мкг/кг/ч; при условии хорошей переносимости через 2 ч скорость инфузии можно увеличить до

30 мкг/кг/ч. Следует помнить, что нимодипин разлагается на свету, поэтому флакон или шприц с нимодипином следует обернуть черной бумагой.

Главное проявление гипертонической энцефалопатии — отек головного мозга, вызванный резким увеличением кровотока по сосудам мозга вследствие повышения АД и нарушения ауторегуляции мозговых сосудов (симптомы — головная боль, спутанность сознания, кома, дисфункция ЖКТ, отек диска зрительных нервов).

*Тактика лечения — снижение АД в течение 1 ч до уровня диастолического давления 110 мм рт. ст. В тех случаях, когда под действием гипотензивной терапии неврологический статус больного ухудшается, инфузию нитропруссид натрия прекращают, а АД поддерживают на более высоком уровне. **Противопоказаны** гипотензивные ЛС центрального механизма действия (клофелин, метилдофа), симпатолитики группы резерпина ввиду возможности развития седативного эффекта и периферические вазодилататоры прямого действия (апрессин и др.) ввиду возможности резкого снижения мозгового кровотока.*

Травма черепа. Обычно у этой категории пациентов для снижения АД используют гибридный р-адреноблокатор лабеталол в/в (20 мг препарата разводят в 10 мл изотонического раствора хлорида натрия и вводят в течение 2—5 мин, затем в/в медленно 40—80 мг лабеталола каждые 10 мин до достижения желаемого уровня АД или общей суммарной дозы препарата 300 мг). Противопоказаны гипотензивные ЛС центрального механизма действия (клофелин, метилдофа), симпатолитики группы резерпина ввиду возможности развития седативного эффекта и периферические вазодилататоры прямого действия (апрессин и др.) из-за возможности резкого снижения мозгового кровотока.

Эклампсия. Необходим строгий постельный режим. Для устранения возбуждения 4—6 г магния сульфата в/в, растворив препарат в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида, медленно в течение 5—20 мин; поддерживающая доза — 1—2 г в час. Необходимо постоянно следить за уровнем АД и диурезом. В тех случаях, когда диастолическое АД выше 120 мм рт. ст., в/в струйно вводят 5—20 мг 2 %-го раствора апрессина или в/в капельно со скоростью 0,5—1 мг/мин 2 %-й раствор апрессина, растворив препарат в 250—500 мл изотонического раствора хлорида натрия. Возможно использование гипотензивного ЛС центрального механизма действия метилдофа, (3-адреноблокаторов.

Тяжелые носовые кровотечения. Любое гипотензивное ЛС per os. В редких случаях — (3-адреноблокаторы в/в, например, обзидан (подробно см. стр. 208). Дополнительные мероприятия — задняя тампонада носа, каутеризация (прижигание кровоточащего сосуда) и т.д.

Катехоламиновый криз у больных феохромоцитомой. Препаратом выбора является неселективный α_1 -, α_2 -адреноблокатор фен-

толамин в/в (подробно см. стр. 244). Противопоказаны р-адрено-блокаторы, так как стимуляция α-адренорецепторов эндогенными катехоламинами (адреналин, норадреналин) без одновременной стимуляции β-адренорецепторов может вызвать еще больший подъем артериального давления.

Пищевые и лекарственные взаимодействия с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО). К ингибиторам МАО относятся ниаламид, пиразидол, инказан, сиднофен, моклобенид и др. К ЛС, которые могут на фоне приема ингибиторов МАО вызвать резкий подъем АД, относятся препараты группы левопы (левопа, мадопар, на-ком), центральные гипотензивные ЛС (клофелин, метилдофа), симпатомиметики (эфедрин), а также ЛС для лечения ринита (нафтизин, санорин, галазолин) и другие. К пищевым продуктам, употребление которых в пищу может на фоне приема ингибиторов МАО вызвать резкий подъем АД, относятся сыры, содержащие тирамин, бананы, соевый соус, колбасы, красное вино, пиво, дрожжевые экстракты, кофе, шоколад и т.д. Препаратом выбора является неселективный α₁-, α₂-адреноблокатор фентоламин, который вводят в/в (подробно см. стр. 244). **Противопоказаны** р-адрено-блокаторы, так как стимуляция α-адренорецепторов эндогенными катехоламинами (адреналин, норадреналин) без одновременной стимуляции β-адренорецепторов может вызвать еще больший подъем артериального давления;

Послеоперационные кровотечения из области сосудистых швов. Обычно используют в/в введение β-адреноблокаторов, в том числе гибридный β-адреноблокатор лабеталол (подробно см. стр. 254). **Противопоказаны** периферические вазодилататоры прямого действия (апрессин), так как они увеличивают напряжение сосудистой стенки, что повышает риск усиления кровотечений.

7.14. Клиническая фармакология кардиотонических лекарственных средств, применяемых для лечения острой и хронической сердечной недостаточности

Недостаточность кровообращения (НК) представляет собой сложный, многофакторный патологический процесс, обусловленный, с одной стороны, серьезными изменениями внутрисердечной и периферической гемодинамики, а с другой стороны, существенными изменениями метаболизма сердечной мышцы.

Нарушение кардиогемодинамики при НК связано как с увеличением преднагрузки на миокард (перегрузка сердца объемом), так и с увеличением постнагрузки на миокард (перегрузка сердца давлением). Увеличение преднагрузки на миокард влечет за собой расширение полости левого желудочка сердца в период диастолы и систолы. Дилатация полости левого желудочка сердца приводит

к тому, что ему приходится выбрасывать больший объем крови, следовательно, развивать значительно большее напряжение, что в свою очередь вызывает развитие гипертрофии миокарда. Гипертрофия миокарда и увеличение остаточного объема крови в левом желудочке влекут за собой увеличение конечно-диастолического давления (КДД), вследствие чего происходит повышение давления в полости левого предсердия и системе легочных вен, т.е. развивается застой в легких. Растяжение левого желудочка и увеличение остаточного объема крови приводит к снижению сердечного выброса, что влечет за собой повышение сосудистого тонуса в результате активации ренин-ангиотензиновой системы и симпатического тонуса. Увеличение ОПС, т.е. увеличение постнагрузки на миокард, способствует еще большему уменьшению сердечного выброса и, следовательно, ухудшению состояния больного. Развивающаяся из-за активации симпатического тонуса тахикардия повышает потребность сердца в кислороде и ведет к истощению энергетических ресурсов миокарда.

На ранних стадиях сердечной недостаточности компенсаторные механизмы обеспечивают адекватное кровоснабжение органов и тканей организма, но по мере развития патологического процесса компенсаторные механизмы истощаются и сердечная недостаточность начинает прогрессировать. Так, повышение периферического сопротивления помимо непосредственного увеличения объема работы, которую производит сердце, усиливает напряжение стенки левого желудочка и повышает потребность миокарда в кислороде. Создается порочный круг, в результате которого уменьшаются физиологические резервы сердца, падает его сократимость, происходит избыточная задержка в организме воды и солей, повышается тонус вен. Вследствие этого существенно возрастает давление наполнения левого желудочка, еще больше падает сократимость миокарда, появляются застойные явления в легких, одышка, т.е. развивается недостаточность кровообращения.

7.14.1. Клиническая фармакология сердечных гликозидов

Основными ЛС для лечения хронической сердечной недостаточности являются сердечные гликозиды. Их классификация приведена ранее (см. стр. 115).

Лечебные свойства сердечных гликозидов, представляющих собой биологически активные вещества, выделяемые из различных растений, были известны еще древним египтянам, но впервые показания и противопоказания к приему сердечных гликозидов систематизировал в 1785 г. английский врач Вильям Визеринг.

По своей химической⁷ структуре сердечные гликозиды представляют собой соединения, состоящие из гликона (сахара) и агликона (несахарной части).

Кардиотоническое действие сердечных гликозидов обусловлено наличием в молекуле агликона, а их фармакокинетические свойства связаны с особенностями химического строения Сахаров. По фармакокинетическим свойствам их подразделяют на полярные (гидрофильные) сердечные гликозиды, например, строфантин, и неполярные (липофильные), например, дигитоксин. Полярные гликозиды плохо всасываются в ЖКТ и выводятся из организма преимущественно с мочой. Напротив, липофильные сердечные гликозиды хорошо всасываются в ЖКТ, хорошо связываются с белками плазмы, метаболизируются в печени и выводятся с желчью.

В основе механизма действия сердечных гликозидов лежит их способность угнетать Na^+ -, K^+ -АТФазу мембран кардиомиоцитов, в результате чего в сократительных кардиомиоцитах увеличивается содержание ионов Na^+ и уменьшается содержание ионов K^+ . Увеличение содержания ионов Na^+ в цитозоле клеток ведет к активации трансмембранного Na^+ , Ca^{++} -обменника, вследствие чего резко усиливается вход в клетку ионов Ca^{++} . Повышение содержания Ca^{++} запускает механизмы, способствующие сократимости кардиомиоцитов, усиливая их сократимость, т.е. проявляется кардиотоническое (**положительное инотропное**) действие сердечных гликозидов.

Кардиотоническое действие сердечных гликозидов реализуется в тех случаях, когда активность Na^+ -, K^+ -АТФазы угнетается приблизительно на 35—40 %. При условии угнетения активности этой трансмембранной транспортной системы более чем на 60 %, развивается токсический эффект сердечных гликозидов, связанный, в основном, с избыточным выходом ионов K^+ из сердечных клеток и, следовательно, резким повышением их концентрации в плазме крови, т.е. развитием гиперкалиемии.

Положительное инотропное действие сердечных гликозидов приводит к усилению насосной функции сердца, вызывает увеличение ударного объема сердца и усиление гидравлического давления на барорецепторную область, а также замедление частоты сердечных сокращений. Этот эффект гликозидов связан с их способностью прямо воздействовать на центральное ядро блуждающего нерва. Естественно, что в наибольшей мере замедляют ЧСС липофильные сердечные гликозиды, способные проникать через гематоэнцефалический барьер, — дигитоксин и дигоксин.

Активация тонуса парасимпатической нервной системы, а также способность сердечных гликозидов повышать чувствительность холинорецепторов к ацетилхолину приводят к замедлению автоматизма синоатриального узла, т.е. реализации **отрицательного хронотропного** действия гликозидов на сердце и замедлению времени атриовентрикулярного проведения — **отрицательного дромотропного** действия сердечных гликозидов.

В случае передозировки сердечных гликозидов они могут способствовать формированию в предсердиях эктопических очагов,

обладающих триггерной активностью (см. стр. 152). Способность сердечных гликозидов повышать возбудимость миокарда носит название *положительного батмотропного* действия сердечных гликозидов.

В результате реализации положительного инотропного и отрицательного хроно- и дромотропного эффектов сердечных гликозидов происходят следующие процессы:

- увеличение ударного и минутного объемов сердца;
- уменьшение КДД в левом желудочке;
- уменьшение остаточного объема крови в левом желудочке;
- увеличение коронарного кровотока вследствие увеличения времени диастолического расслабления и снижения КДД (снижение КДД приводит к улучшению кровоснабжения субэндокардиальных отделов миокарда);
- улучшение кровоснабжения почек и увеличение диуреза, что способствует выведению из организма избытка жидкости и солей и, как следствие, выведения воды — уменьшению объема циркулирующей жидкости, которое влечет за собой уменьшение венозного возврата к сердцу, т.е. уменьшению преднагрузки;
- уменьшение венозного возврата к сердцу, что влечет за собой уменьшение растяжения полости левого желудочка сердца во время диастолы и, следовательно, уменьшение напряжения, которое необходимо развить сердечной мышце для изгнания крови в систему;
- разгрузка малого круга кровообращения и, как следствие этого, улучшение газообмена в легких, что приводит к устранению одышки;
- устранение одышки, что приводит к повышению содержания в артериальной крови кислорода и, следовательно, понижению содержания в ней углекислоты, которое влечет за собой уменьшение возбуждения дыхательного и сосудодвигательного центров и понижение периферического сосудистого тонуса, т.е. уменьшению постнагрузки на миокард.

На ЭКГ сердечные гликозиды вызывают удлинение интервала PQ, снижение амплитуды зубца Т и незначительную депрессию сегмента ST (рис. 33, а).

Фармакокинетика

Дигоксин. При приеме per os: биодоступность — 60—80 %; начало действия — через 1,5—3 ч, максимальный эффект — через 6—8 ч, продолжительность действия — 8—10 ч. При в/м введении: биодоступность — 70—85 %; начало действия — через 45—120 мин, максимальный эффект — через 4—8 ч. При в/в введении: начало действия — через 5—30 мин, максимальный эффект — через 20—30 мин, продолжительность действия — до 5 ч. Липофилен. Проникает через гематоэнцефалический барьер. Метаболизируется в печени. Выводится с желчью и мочой. Кумулируется в организме.

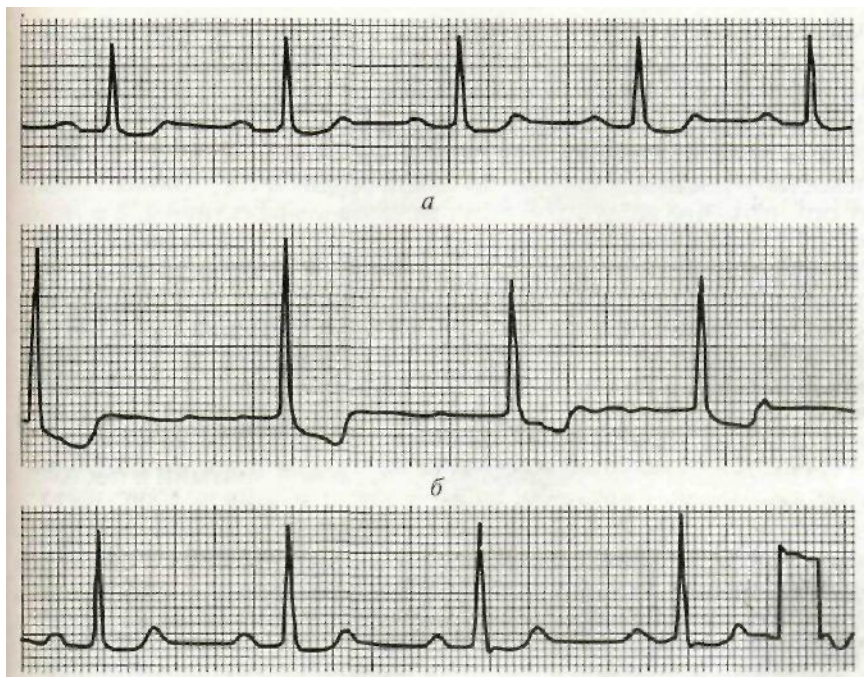


Рис. 33. Изменение ЭКГ при передозировке сердечных гликозидов:

а — 6-й день медленной дигитализации (пульс — 67 уд./мин, сегмент Δ «корытообразной» формы, укорочение интервала QT — 0,33 с (норма 0,37 с), замедление ЛК-проводимости, интервал PQ — 0,26 с (норма 0,12—0,20 с), Δ Δ -блокада I степени); *б* — 17-й день приема сердечных гликозидов (мерцательная аритмия — брадисистолическая форма (ЧСС — 49 уд./мин); альтерация желудочковых комплексов, т.е. чередование высоких желудочковых комплексов с низкими; резкое смещение сегмента Δ ниже изолинии — «корытообразный» сегмент ST); *в* — 5-й день после отмены сердечных гликозидов (ритм синусовый правильный 67, интервал PQ - 0,24 с, QT - 0,37 с)

Дигитоксин. При приеме *per os*: биодоступность — 100 %; начало действия — через 2—3 ч, максимальный эффект — через 8—14 ч, продолжительность действия — до 14 дней. Связь с белками плазмы крови — 90—97 %. Метаболизируется в печени. Однако большая часть препарата в неизмененном виде выделяется с желчью в кишечник, где реабсорбируется. Кишечно-печеночная рециркуляция продолжается до тех пор, пока весь не связанный с белками плазмы крови дигитоксин не метаболизируется в печени. Экскретируется с мочой и желчью. Кумулируется в организме.

Строфантин. При приеме *per os*: биодоступность — не более 5 %. Применяется только парентерально. При в/в введении: начало действия — через 2—10 мин, максимальный эффект — через 15—30 мин, продолжительность действия — 1,5—3 ч и более. Выводится с мочой в неизмененном виде. Не кумулируется в организме.

Показания к применению

- Острая и хроническая сердечная недостаточность, развившаяся вследствие нарушения сократительной функции сердца (например, на фоне миокардита, постинфарктного коронарокардиосклероза и т.д.) или перегрузки сердца кровью (например, на фоне недостаточности клапанного аппарата сердца и т.д.). Однако следует помнить, что сердечные гликозиды малоэффективны, а в некоторых случаях и противопоказаны: при сердечной недостаточности, развившейся в результате перегрузки сердца давлением — например, при коарктации аорты, стенозе легочной артерии. Сердечные гликозиды также не эффективны при сердечной недостаточности, вызванной амилоидозом сердца, экссудативным перикардитом, опухолями сердца и т.д.

- Профилактика и лечение суправентрикулярной тахикардии и тахиаритмии.

- Перевод пароксизмальной мерцательной аритмии в постоянную форму.

- Контроль ЧСС при постоянной форме мерцательной аритмии. В основе антиаритмического действия сердечных гликозидов лежит их отрицательное дромотропное действие, т.е. способность замедлять время проведения импульса по предсердиям сердца и АВ-узлу.

Побочное действие

Замедление атриовентрикулярной проводимости и развитие АВ-блокады I—III степени; предсердная экстрасистолия; желудочковая экстрасистолия по типу бигемии и тригемии; фибрилляция желудочков сердца; остановка сердца в систолу (кальциевая контрактура сердца); диспепсические расстройства (потеря аппетита, тошнота, рвота, диарея); токсическое воздействие на ЦНС — головная боль, головокружение, нарушение зрения, боли в нижней части лица, судороги, галлюцинации и т.д.

Все эти побочные эффекты связаны с передозировкой сердечных гликозидов, которая обусловлена их *крайне малой терапевтической широтой*. Практически те или иные симптомы интоксикации сердечными гликозидами возникают у каждого четвертого пациента, получающего препараты данной группы.

По интенсивности клинического проявления интоксикацию сердечными гликозидами подразделяют на 3 степени.

I степень токсичности (легкая) проявляется умеренной брадикардией, слабостью; на ЭКГ отмечается удлинение интервала PQ, незначительное снижение сегмента ST (в этом случае отмена сердечных гликозидов не требуется, необходимо лишь корректировать их дозы).

II степень токсичности (средняя) проявляется: анорексией, тошнотой, диареей, головными болями, болями в нижней половине лица, брадикардией; на ЭКГ отмечается АВ-блокада I—II степени,

резкое снижение сегмента ST, инверсией зубца T, экстрасистолия (см. рис. 37). Лечение: отмена препарата, промывание желудка, прием *per os* — танина, активированного угля, солевых слабительных. Освобождение ЖКТ от сердечных гликозидов проводится при любых способах их введения, так как они выделяются в кишечник с желчью, где благодаря кишечно-печеночной рециркуляции вновь всасываются в кровь. Помимо этого в/м вводят унитиол (5—10 мл 5 %-го раствора), который образует с сердечными гликозидами неактивный комплекс, выводящийся с мочой, а также препараты калия или поляризующую смесь (см. стр. 60).

ТТТ степень токсичности (тяжелая) проявляется симптомами сердечной и коронарной недостаточности, неукротимой рвотой, нарушениями зрения (нечеткость изображения, желтые и зеленые пятна, светящийся ореол вокруг отдельных предметов, диплопией, т.е. двоением в глазах); афазией (нарушением речи), галлюцинациями, судорогами; на ЭКГ отмечается АВ-блокада III степени, предсердная и узловая экстрасистолия, суправентрикулярная тахикардия. Лечение: отмена сердечных гликозидов; назначение негликозидных кардиотоников (допамин, глюкагон — подробно см. стр. 264, 267); в/м унитиол (5—10 мл 5 %-го раствора); поляризующая смесь, соли магния; ЛС, понижающие в крови и миокарде содержание ионов Ca^{++} — натрия цитрат или трилон Б; ЛС, устраняющие симптомы интоксикации: противорвотные, антиаритмики (лидокаин, верапамил, атропин), при гипотонии — мезатон, при судорогах, бреде, галлюцинациях — аминазин, фенобарбитал и др.

Противопоказания

Относительные: резкая брадикардия; групповая экстрасистолия; выраженная гипокалиемия; выраженная гиперкальциемия; АВ-блокада II—III степени.

Абсолютные: гипертрофическая кардиомиопатия; интоксикация сердечными гликозидами; синдром WPW (сердечные гликозиды, снижая проведение по атриовентрикулярному узлу, облегчают проведение импульсов по добавочным проводящим путям в обход атриовентрикулярного узла и, тем самым, провоцируют развитие пароксизмальной тахикардии); тиреотоксикоз; желудочковая экстрасистолия; фибрилляция желудочков сердца; амилоидоз сердца; клапанный стеноз с резким снижением сердечного выброса.

Особую сложность представляет вопрос использования сердечных гликозидов при остром инфаркте миокарда. Сердечные гликозиды, повышая сократительный статус сердечной мышцы, увеличивают потребность сердца в кислороде и могут способствовать увеличению зоны ишемического повреждения. Кроме того, повышая тонус коронарных артерий, они могут ухудшить кровоснабжение ишемизированных отделов миокарда и также увеличить зону

ишемического повреждения. Поэтому при остром инфаркте миокарда их применяют только по жизненным показаниям, требующим экстренного повышения сократительного статуса сердечной мышцы (отек легких, кардиогенный шок), т.е. в тех случаях, когда другие ЛС неэффективны.

Взаимодействие с другими группами ЛС

Ввиду развития гипокалиемии сердечные гликозиды опасно комбинировать с тиазидными и петлевыми мочегонными ЛС. Помимо этого возможно развитие гиперкальциемии и гипомagneмией. Адреномиметики (адреналин, норадреналин и др.), метилксантины (теофиллин и др.) повышают чувствительность миокарда к сердечным гликозидам и повышают риск развития гликозидной интоксикации. Нестероидные противовоспалительные ЛС (ацетилсалициловая кислота, бутадион, индометацин и др.), антиаритмик IA класса хинидин, прямые (гепарин) и непрямые (неодикумарин, синкумар, фенилин и др.) антикоагулянты, сульфаниламиды (сульфадиметоксин, сульфацил натрия и др.) вытесняют сердечные гликозиды из связи с белками плазмы крови, увеличивают концентрацию их свободной фракции и повышают риск развития гликозидной интоксикации. Антацидные ЛС (альмагель, маалокс и др.), антилипидемическое ЛС холестирамин, антибиотики — аминогликозиды и тетрациклины, образуют в кишечнике с сердечными гликозидами невсасывающиеся комплексы и резко понижают их биодоступность. ЛС — индукторы метаболизма (фенобарбитал, бутадион, рифампицин и др.), ускоряют биотрансформацию сердечных гликозидов в печени и понижают их эффективность.

Синергистами сердечных гликозидов являются препараты калия, витамины группы В, Е, анаболические стероиды (неробол и др.), калия оротат, рибоксин, карнитин и другие. Их комбинация рациональна. Совместное назначение сердечных гликозидов с калийсберегающими мочегонными ЛС рационально для профилактики гипокалиемии. В тех случаях, когда у больных с НК эффект сердечных гликозидов недостаточен, возможна их комбинация с ингибиторами АПФ и тиазидными или петлевыми мочегонными ЛС.

7.14.2. Клиническая фармакология негликозидных кардиотонических лекарственных средств

К негликозидным кардиотоническим ЛС относятся препараты, обладающие различными механизмами действия и неоднородные по своей химической структуре. Их можно классифицировать следующим образом:

ЛС, повышающие в клетке уровень цАМФ (амринон, милринон);

стимуляторы β -адренорецепторов (допамин, добутамин);

стимуляторы глюкагоновых рецепторов миокарда (глюкагон).

Лекарственные средства, повышающие уровень цАМФ

Препараты этой группы (*амрион*, *милрион*) тормозят активность фермента цАМФазы, разрушающей в клетках цАМФ. В результате этого содержание цАМФ в сократительных кардиомиоцитах возрастает; цАМФ запускает в клетке ряд сложных биохимических процессов, результатом которых является выход ионов Ca^{++} из внутриклеточных депо. Увеличение содержания в цитозоле свободных ионов Ca^{++} ведет к существенному увеличению сократимости сердечной мышцы, т.е. *положительному инотропному* эффекту.

Помимо положительного инотропного действия, препараты этой группы оказывают прямое миолитическое действие, понижают тонус гладкой мускулатуры артериол и вен, тем самым снижают пред- и постнагрузку на миокард. Положительной особенностью действия препаратов является то, что увеличение минутного объема сердца происходит без увеличения ЧСС, т.е. без повышения потребности сердца в кислороде. Препараты этой группы также понижают давление в легочной артерии.

Фармакокинетика

Плохо всасываются в ЖКТ. Применяются только парентерально — в/в; начало действия после введения — через 1—2 мин, максимальный эффект — через 5—10 мин после начала инфузии, продолжительность действия после окончания инфузии — 10—20 мин. Метаболизируются в печени. Выводятся с мочой.

Показания к применению

Кратковременная (не более суток) терапия тяжелых форм НК у пациентов, не поддающихся лечению другими кардиотоническими ЛС. Однако при острой сердечной недостаточности, развившейся на фоне ОИМ, препараты этой группы не применяют ввиду их проаритмического действия.

Способ применения и дозы

Амрион. Вводят болюсом в/в струйно 0,75 мг/кг в течение 2—3 мин с последующей инфузией 5—10 мкг/кг/мин. Струйное в/в введение можно повторить через 30 мин. Максимальная суточная доза — 10 мг/кг.

Милрион. Вводят болюсом в/в струйно 50 мкг/кг в течение 10 мин с последующей инфузией 0,375—0,75 мкг/кг/мин. Максимальная суточная доза — 1,13 мг/кг.

Побочное действие

Гипотония (при совместном применении с периферическими вазодилататорами); проаритмическое действие; нарушение функции печени; тромбоцитопения.

Противопоказания

Тяжелые формы стеноза аорты; субаортальный стеноз у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией; недавно перенесенный инфаркт миокарда.

Взаимодействие с ЛС других групп

Сердечные гликозиды усиливают кардиотонический эффект амринона и милринона, однако при этом возрастает риск гликозидной интоксикации ввиду развития гипокалиемии. Милринон фармацевтически несовместим с петлевыми диуретиками фуросемидом и буметамидом.

Стимуляторы глюкагоновых рецепторов

Глюкагон

Глюкагон — это полисахарид, вырабатываемый альфа-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы. Является физиологическим антагонистом инсулина, повышает содержание сахара в крови. Этот эффект связан с его способностью стимулировать глюкагоновые рецепторы I типа (G_1), расположенные на мембранах клеток печени и скелетной мускулатуры, в результате чего в этих клетках происходит быстрый распад гликогена до глюкозы.

Глюкагон также обладает способностью стимулировать глюкагоновые рецепторы II типа (G_2), расположенные в миокарде. Их стимуляция приводит к усилению сократительной способности миокарда, увеличению ЧСС, повышению автоматизма синоатриального и атриовентрикулярного узлов, улучшению проведения по проводящей системе сердца, расширению коронарных сосудов. В основе кардиотонического действия глюкагона лежит его способность опосредованно увеличивать концентрацию цАМФ в кардиомиоцитах, т.е. глюкагон действует подобно (3,-адреностимуляторам, но реализует свои эффекты не через Р-рецепторы, а через глюкагоновые рецепторы.

В связи с гипергликемической активностью глюкагон увеличивает выход ионов K^+ из клеток в кровь, однако в связи с рефлекторным увеличением выработки инсулина калий вновь входит в клетки миокарда и уровень его в крови уменьшается.

Помимо этого, глюкагон обладает противоритмической и спазмолитической активностью, способствует высвобождению катехоламинов.

Фармакокинетика. Обладает низкой биодоступностью. Применяется только парентерально. При в/в введении: начало действия — через 45—60 с, максимальный эффект — через 2—5 мин, продолжительность действия после окончания инфузии — 10—25 мин. При в/м введении: начало действия — через 4—7 мин, максимальный эффект — через 9—17 мин, продолжительность действия — 12—32 мин. Биотрансформируется в печени. Выводится с желчью и мочой.

Показания к применению. Острая НК, вызванная передозировкой (3-адреноблокаторов и антагонистов ионов Ca^{++} ; гипогликемическая кома; обструкция пищевода инородными телами.

Способ применения и дозы. В качестве кардиотонического средства — в/в струйно 0,005—0,15 мг/кг (при передозировке (3-бло-каторов); 2 мг в/в (при передозировке антагонистов ионов Ca^{++}), а затем в/в капельно со скоростью 1 —5 мг/час (поддерживающая доза подбирается индивидуально в зависимости от тяжести состояния больного).

Побочное действие. Тошнота, рвота (редко). Осторожно следует применять пациентам с легочным сердцем ввиду возможности повышения давления в малом кругу кровообращения и больным, страдающим сахарным диабетом.

Противопоказания. Гипергликемия; инсулинома, так как возможно развитие парадоксальной гипогликемии; феохромоцитомы — в связи с выбросом катехоламинов возможно развитие гипертонического криза.

Взаимодействие с ЛС других групп. Глюкагон усиливает действие не прямых антикоагулянтов (неодикумарин, синку-мар, фенилин и др.).

Стимуляторы (3-адренорецепторов

Добутамин

В основе механизма действия препарата лежит его способность оказывать прямое стимулирующее действие на (3,-адренореактивные рецепторы миокарда. На α -адренорецепторы в среднетерапевтических дозах практически не влияет. Оказывает выраженное положительное инотропное действие, т.е. обладает кардиотоническим эффектом. Положительное хронотропное действие выражено слабо. Вследствие этого, так как препарат не вызывает значимого изменения частоты сердечных сокращений, при его введении потребность миокарда в кислороде существенно не увеличивается. На тонус сосудов почек не влияет, однако вследствие увеличения ударного и минутного объемов сердца кровоснабжение почек может увеличиться. Препарат не влияет на уровень диастолического АД, но несколько повышает уровень систолического АД. Однако следует помнить, что у пациентов с высокими цифрами АД в анамнезе возможно существенное увеличение АД. *Фармакокинетика.* Начало действия — через 1—2 мин от момента начала инфузии, максимальный эффект — с 10-й минуты, продолжительность действия после окончания инфузии — 3—10 мин. Метаболизируется в печени, выводится с мочой. *Показания к применению.*

•Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности.

- Острая сердечная недостаточность при остром инфаркте миокарда и кардиогенном шоке; в тех случаях, когда при кардиогенном шоке добутамин неэффективен (как правило, на фоне резкой гипотонии), его инфузию можно сочетать с инфузией допамина (доза 7,5 мкг/кг в 1 мин — см. подробно стр. 267), в этом случае происходит суммация их положительного инотропного действия, улучшается кровоток в почках, а α -адреностимулирующее действие допамина, как правило, ослабляется.

- Острая сердечная недостаточность некардиогенного генеза, т.е. острая сердечная недостаточность, вызванная не патологией сердца, а например, сепсисом или гиповолемией. В этих случаях препарат будет эффективен, если среднее АД выше 70 мм рт. ст., а гиповолемия компенсирована.

Способ применения и дозы. Препарат вводят только внутривенно капельно. Начальная скорость инфузии 2,5—5 мкг/кг/мин, затем в зависимости от фармакологического эффекта, но не ранее, чем через 10 мин, дозу повышают до 10—15 мкг/кг/мин. Максимальная скорость введения 20 мкг/кг/мин. Однако обычно максимальную дозу определяют по уровню частоты сердечных сокращений (ЧСС не должна увеличиваться более чем на 10—15 %). Длительность введения — от нескольких минут до нескольких часов.

Для инфузии препарат готовят следующим образом. Сначала во флакон 20 мл, содержащий 250 мг добутамина, вводят 10 мл физиологического раствора хлорида натрия или 5 %-го раствора глюкозы, если препарат полностью не растворился, добавляют еще 10 мл растворителя. После полного растворения препарата его разводят в 250 или 500 мл того же растворителя, а чтобы скорость введения составляла 5 мкг/кг/мин, следует в одну минуту вводить 0,005 мл первого или 0,01 мл второго раствора. При пересчете на вес пациента массой 70 кг скорость введения добутамина, растворенного в 250 мл, составляет приблизительно 20 капель в 1 мин, а в 500 мл — 40 капель в минуту.

Побочное действие. При применении препарата возможны тахикардия, повышение артериального давления, эктопические желудочковые аритмии, а также тошнота, головная боль, боль в области сердца. Эти явления проходят при уменьшении скорости введения.

Противопоказания. Гипертрофический субаортальный стеноз, тампонада сердца, гиповолемия.

Взаимодействие с ЛС других групп. Фармакологически несовместим с (3-адреноблокаторами, так как возможно резкое развитие ОПС. Противопоказано совместное применение с антидепрессантами — ингибиторами МАО (инКазан, ниламид и др.). Добутамина является синергистом натрия нитропруссид. Фармацевтически несовместим с этанолом и растворами щелочей (например, натрия гидрокарбонатом).

Допамин

Механизм действия препарата связан с его способностью стимулировать специфические рецепторы симпатической нервной системы: в минимальных дозах (0,5—2 мкг/кг) стимулирует допаминергические рецепторы, в средних (2—10 мкг/кг) — α -адренореактивные рецепторы, а в высоких (более 10 мкг/кг) — β -адренорецепторы.

Действуя как агонист (β -адренореактивных рецепторов, допамин оказывает положительное инотропное действие и увеличивает высвобождение норадреналина из окончаний симпатических нервов, что приводит к повышению сократимости миокарда, увеличению работы сердца, подъему систолического АД. За счет сопутствующего увеличения ЧСС повышается потребность сердца в кислороде. Важной отличительной способностью допамина является его влияние на функциональное состояние почек — препарат расширяет почечные сосуды, увеличивает почечный кровоток, клубочковую фильтрацию, натрийурез и диурез.

Однако с увеличением дозы препарата выше 10 мкг/кг за счет стимулирующего влияния на α -адренорецепторы препарат может вызвать сужение почечных артерий и уменьшить количество выделяемой мочи. Параллельно с этим у пациентов, страдающих хронической недостаточностью кровообращения, уменьшается сердечный выброс за счет возрастания ОПС. Вместе с тем, у пациентов с нормальной сократительной функцией сердечной мышцы повышение дозы препарата сопровождается подъемом систолического и диастолического АД, усилением сократимости миокарда и увеличением ударного объема.

Фармакокинетика. Начало действия — через 1—5 мин от момента начала инфузии, максимальный эффект в отношении сердечно-сосудистой системы — с 10-й минуты инфузии, в отношении влияния на функцию почки — с 30-й минуты. Продолжительность действия — 5—10 мин после прекращения инфузии. Препарат метаболизируется в печени, почках, плазме крови. Около 25 % препарата метаболизируется в нервных окончаниях симпатических нервов до норадреналина. Выводится почками. *Показания к применению.*

- Резистентная (устойчивая) к обычной терапии сердечная недостаточность.

- Почечная недостаточность, в том числе и острая почечная недостаточность.

- Шок различного генеза: кардиогенный, постоперационный, инфекционно-токсический, анафилактический, гиповолемический. При гиповолемическом шоке перед введением допамина необходимо восстановить объем циркулирующей крови.

- Острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Способ применения и дозы. Препарат вводится только в/в (для инъекции лучше использовать крупную вену). Начальная ско-

рость инфузии 2—5 мкг/кг/мин. Затем, в зависимости от фармакологического эффекта, но не ранее, чем через 10 мин, постепенно увеличивают дозу до 25, реже — до 50 мкг/кг/мин. Следует помнить, что при скорости введения выше 5 мкг/кг/мин возможно увеличение давления в системе легочной артерии, увеличение числа сердечных сокращений и за счет положительного батмо-тропного действия препарата — развитие экстрасистолии. При появлении экстрасистол, тахикардии, повышении диастолического артериального давления и/или уменьшении количества выделяемой мочи (менее 0,3 мл/мин) скорость инфузии замедляют или постепенно прекращают введение препарата.

В случае недостаточного влияния препарата на экскреторную функцию почек пациентам с острой почечной недостаточностью, в/в капельно вводят фуросемид со скоростью 10—15 мг/кг/ч или 100—200 мг каждые 6—8 ч.

Длительность инфузии допамина — от нескольких часов до нескольких суток.

Для инфузии препарат готовят следующим образом: ампулу, содержащую в 5 мл раствора 200 мг препарата, разводят в 250 мл или 500 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5 %-го раствора глюкозы. При этом в первом случае концентрация препарата составляет 800 мкг/мл, а во втором — 400 мкг/мл. Для того, чтобы скорость инфузии при массе тела пациента 70 кг составляла 5 мкг/кг/мин, допамин, разведенный в 250 мл, вводят со скоростью 2—3 капли в 1 мин, а допамин, разведенный в 500 мл — со скоростью 5 капель в 1 мин. Следует избегать попадания препарата под кожу ввиду возможности развития некроза. В том случае, если произошло попадание допамина под кожу, место попадания обкалывают 1 мл α-адреноблокатора фентоламина, растворенным в 10 мл изотонического раствора хлорида натрия.

Побочное действие. Большие дозы вызывают спазм периферических сосудов, тахикардию, желудочковую экстрасистолию, появление узлового ритма, стенокардические боли, нарушение дыхания, головную боль, психомоторное возбуждение и другие признаки адреномиметического действия.

Противопоказания. Феохромоцитома. Нарушения ритма сердца.

Взаимодействие с ЛС других групп. Не следует совместно применять допамин с антидепрессантами — ингибиторами МАО (инказан, ниаламид), а также с циклопропаном и галогенсодержащими средствами для наркоза (фторотан, трихлорэтилен). Допамин несовместим с алкалоидами спорыньи (дигидроэрготамин, дигидроэрготоксин и др.). Допамин усиливает эффекты адреномиметиков и петлевых диуретиков.

Особенности влияния допамина и добутамина на сердечно-сосудистую систему приведены в табл. 7.

Влияние допамина и добутамина на основные показатели гемодинамики и деятельности сердца

Препарат	Показатели гемодинамики и деятельности сердца						
	АД систолическое	АД диастолическое	ЧСС	Инотропное действие	Ударный объем	ОПС	Почечный кровоток
Допамин	++	+-	+	+	+—	+	+
Добутамин	+	—f	-	++	+■	-	-

Примечание. «++» — интенсивный эффект; «+» — выраженный эффект; «Н—» — умеренно выраженный эффект; «—Б» — слабо выраженный эффект; «—» — отсутствие эффекта.

7.15. Тактика фармакотерапии хронической недостаточности кровообращения

Как уже было отмечено выше, сердечная недостаточность характеризуется неспособностью сердца обеспечивать адекватное кровоснабжение органов и тканей организма. Причем это состояние может развиваться как остро (острая недостаточность кровообращения), так и постепенно (хроническая сердечная недостаточность). Следует подчеркнуть, что сердечная недостаточность может развиваться не только вследствие снижения насосной функции сердца, но и при неизменном сократительном статусе миокарда. Например, вследствие констрикторного перикардита; наличия у пациента артерио-венозного шунта, т.е. наличия патологического соустья, по которому кровь из артерий «сбрасывается» в венозную систему; стеноза аорты и т.д.

Рассматриваемые ниже принципы фармакотерапии касаются только тех случаев, когда недостаточность кровообращения вызвана только снижением сократительной функции сердечной мышцы.

По тяжести своего течения недостаточность кровообращения разделяется на четыре стадии или на четыре функциональные класса. В России наиболее широко распространена классификация недостаточности кровообращения (сердечной недостаточности), предложенная Н.Д.Стражеско и В.Х.Василенко.

I стадия — проявление симптомов сердечной недостаточности (одышка, сердцебиение) только при значительной физической нагрузке, когда больной быстро идет по горизонтальной местности или поднимается в гору и т.д.

II стадия — появление признаков прогрессирующей сердечной недостаточности при незначительной нагрузке (больному из-

за одышки приходится останавливаться при ходьбе по горизонтальной местности).

Появление приступов сердечной астмы (одышка с затрудненным вдохом). Возможно периодическое увеличение печени и появление повторных периферических отеков. Появление мерцательной аритмии без других симптомов, характеризующих эту стадию заболевания.

II стадия — стойкая декомпенсация кровообращения: одышка в покое и/или при незначительной физической нагрузке, приступы сердечной астмы, постоянные периферические отек, периодическое появление полостных отеков, стойкое увеличение печени. Мерцательная аритмия в сочетании хотя бы с одним из симптомов предыдущей стадии.

III стадия — терминальная: постоянная одышка в покое и при минимальной физической нагрузке; неоднократно в течение недели приступы сердечной астмы. Системные отеки — аносарка. Дистрофические изменения в органах и тканях.

В последнее время также достаточно широко используется и классификация, предложенная Нью-Йоркской ассоциацией по изучению сердца, согласно которой выделяют четыре функциональные класса недостаточности кровообращения.

I класс — одышка появляется только при значительной физической нагрузке (например, очень быстрой ходьбе по горизонтальной местности или подъем по лестнице выше третьего этажа).

II класс — одышка при умеренной физической нагрузке (например, при быстрой ходьбе по горизонтальной местности или подъеме на один этаж).

III класс — одышка при незначительной физической нагрузке (одышка при ходьбе по горизонтальной местности);

IV класс — одышка в покое.

Патогенетическая фармакотерапия хронической, сердечной недостаточности направлена на достижение следующих целей:

Усиление сократительного статуса сердечной мышцы. Для этой цели традиционно используют различные сердечные гликозиды. Чаще всего применяют жирорастворимые препараты: дигоксин, дигитоксин, целанид. Эти ЛС хорошо всасываются в кишечнике, оказывают выраженное и длительное кардиотоническое действие. Как правило, эффективность назначенных сердечных гликозидов не зависит от причины, вызвавшей понижение сократительной функции сердечной мышцы. Однако необходимо помнить, что сердечные гликозиды малоэффективны в тех случаях, когда недостаточность кровообращения развивается на фоне активных воспалительных процессов в миокарде (например, при миокардите) и резко выраженных дистрофических изменениях сердечной мышцы (например, НК III стадии).⁴ В случае глубоких дистрофических изменений миокарда эффективность сердечных гликозидов мож-

но повысить, комбинируя их прием с ЛС, содержащими калий и магний, анаболическими стероидами (неробол, ретаболил и др.), ЛС, улучшающими метаболизм сердечной мышцы (рибоксин, милдронат, калия оротат и др.).

Лечение сердечными гликозидами начинают с назначения насыщающих доз препаратов или дигитализации. Существуют два принципиальные подхода к дигитализации больного.

Быстрая дигитализация. Первоначально назначают нагрузочную дозу, а затем переходят на поддерживающие дозы. Этот тип дигитализации обычно используют в стационаре, постоянно контролируя возможность возникновения побочных эффектов сердечных гликозидов. Как правило, для быстрой дигитализации используют строфантин, который вводят в/в по 0,125 мг 0,05 %-го раствора (1/4 ампулы) в течение 5—8 мин. Предварительно растворяют препарат в 10—15 мл изотонического раствора хлорида натрия или 5 %-го раствора глюкозы. Инъекции повторяют каждый час, до появления оптимального терапевтического эффекта. Помимо строфантина для быстрой дигитализации можно использовать ди-госин. Препарат вводят в/в медленно (5—10 мин) в дозе 0,75 мг 0,025 %-го раствора (1,5 ампулы), предварительно растворив препарат в 10—15 мл изотонического раствора хлорида натрия или 5 % раствора глюкозы. Затем по 0,5 мг (1 ампула) каждые 2 ч до появления оптимального терапевтического эффекта. Например, у пациентов с мерцательной аритмией урежение ЧСС до 70—80 уд./мин (но не менее 60 уд./мин) или же до появления симптомов интоксикации (появление в большинстве отведений на ЭКГ «корытообразной» депрессии сегмента ST — см. рис. 33, б). После завершения быстрой дигитализации переходят на прием поддерживающих доз сердечных гликозидов per os.

Быструю дигитализацию можно проводить и назначая сердечные гликозиды per os, например *дигоксин*: в первый день 1—1,25 мг (по 1 таблетке 0,25 мг через равные промежутки времени), во второй день то же или до снижения ЧСС до 70—80 уд./мин, или до появления симптомов интоксикации. Затем переходят на прием поддерживающей дозы в среднем 0,25 мг в сутки.

Медленная дигитализация. Этот вид дигитализации можно проводить амбулаторно. Существует несколько схем медленной или постепенной дигитализации. Например, *дигоксин* для медленной дигитализации назначают по 0,75 мг в сутки (по 1 таблетке 0,25 мг через равные промежутки времени) в течение 5 дней; с 6 по 7 день в сутки — 0,5 мг (по 1 таблетке 0,25 мг два раза в день — утром и вечером), а затем переходят на прием поддерживающей дозы (0,5—0,25—0,125 мг один раз в сутки). Обычно поддерживающую дозу удается подобрать в течение 7—10 дней. Критерием адекватного подбора дозы является резкое уменьшение или исчезновение симптомов сердечной недостаточности. Поддерживающую дозу больной должен принимать длительно, а иногда и пожизненно.

Увеличение выделения мочи, уменьшение объема циркулирующей жидкости и уменьшение явлений венозного застоя крови. Естественно, что увеличение диуреза и натриуреза уменьшает объем циркулирующей жидкости и венозный застой в малом круге кровообращения. В результате уменьшения застоя в малом круге кровообращения улучшается газообмен в легких, уменьшается одышка и облегчается работа дыхательных мышц. Уменьшение венозного застоя в большом круге кровообращения приводит к улучшению функции почек, печени, ЖКТ, уменьшению венозного возврата крови к сердцу и, как следствие этого, уменьшению преднагрузки на миокард и улучшению внутрисердечной гемодинамики.

В комплексной фармакотерапии сердечной недостаточности наиболее широко используются мочегонные средства, относящиеся к тиазидным и петлевым диуретикам. Однако всегда необходимо помнить о том, что активная дегидратационная терапия этими мочегонными средствами может осложняться обезвоживанием организма, гипонатриемией и гипокалиемией. Наиболее частым осложнением при применении тиазидных и петлевых диуретиков является гипокалиемия, которая сопровождается мышечной слабостью, анорексией (потерей аппетита), снижением сегмента *STn* амплитуды зубца *T* на ЭКГ, появлением или увеличением амплитуды зубца *U* (рис. 34). Риск развития гипокалиемии выше у пожилых лиц и пациентов, принимающих высокие дозы мочегонных ЛС. Немаловажная роль в профилактике гипокалиемии принадлежит диете (мало-солевая с высоким содержанием ионов K^+ и Mg^{++}) и комбинированному применению тиазидных и петлевых диуретиков с калийсберегающими мочегонными средствами.

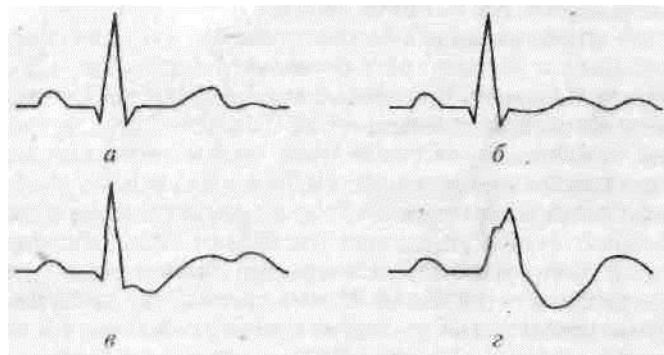


Рис. 34. Схема формирования изменений ЭКГ при гипокалиемии:

а — норма, *б—г* — этапы формирования изменений ЭКГ по мере нарастания гипокалиемии: уменьшение амплитуды зубца *T*, появление или увеличение амплитуды зубца *U*, «корытообразное» смещение сегмента *ST* ниже изолинии. Депрессия сегмента *ST* напоминает аналогичное изменение при передозировке сердечными гликозидами, однако при передозировке сердечными гликозидами интервал *QT* укорачивается, а при гипокалиемии, напротив, удлиняется

При недостаточности кровообращения мочегонные ЛС, как правило, начинают использовать со II А стадии. В этой стадии патологического процесса обычно назначают тиазидные диуретики (например, гипотиазид по 25—100 мг в сутки 1—3 раза в неделю). Эффект от терапии оценивают по увеличению в 1,5—2 раза объема диуреза. Для профилактики гипокалиемии возможна комбинация тиазидных мочегонных ЛС с калийсберегающими диуретиками (например, триамтерен по 100 мг в сутки). Во II А стадии петлевые диуретики обычно не используют.

При II В стадии монотерапия тиазидными диуретиками не проводится. Их комбинируют с калийсберегающими мочегонными средствами (например, гипотиазид 100—200 мг в сутки + триамтерен 200 мг — 2—3 раза в неделю и чаще). Возможна монотерапия петлевыми диуретиками (например, фуросемид 20—40 мг в/в или 40 мг per os 2—3 раза в неделю). При необходимости доза фуросемида может быть увеличена до 80—120 мг в сутки и более. Однако чаще петлевые диуретики комбинируют с калийсберегающими мочегонными средствами. Такая комбинация усиливает мочегонное действие петлевых диуретиков и препятствует развитию гипокалиемии.

При III стадии заболевания монотерапия мочегонными средствами одного класса не проводится. Обычно комбинируют высокие дозы калийсберегающих мочегонных средств с петлевыми диуретиками. На этом этапе заболевания происходит накопление жидкости в перикардиальной сумке, плевральной и брюшной полости, что свидетельствует о развитии вторичного альдостеронизма. Поэтому патогенетическим подходом к фармакотерапии отечного синдрома будет комбинированное использование фуросемида со спиронолактоном (150—200 мг/сут).

В случае недостаточной эффективности этой комбинации возможна комбинация тиазидных, петлевых и калийсберегающих мочегонных ЛС. Следует помнить, что тиазидные, и особенно петлевые, диуретики выводят из организма ионы K^+ и Mg^{++} , т.е. могут привести к развитию гипокалиемии и гипомagneмией, что особенно опасно на фоне приема сердечных гликозидов. Поэтому пациентам следует рекомендовать диету, богатую калием и магнием (курага, молодой и печеный картофель, чернослив, изюм, печень и др.), а также ЛС, содержащие ионы K^+ и Mg^{++} , например, панангин, аспаркам, калий пенистый и т.д. Также пациенту следует ограничить прием поваренной соли — не более 4—6 г в сутки.

Расширение артериальных и венозных сосудов, т.е. фармакотерапия недостаточности кровообращения вазодилататорами. Как уже было отмечено выше, недостаточность кровообращения характеризуется повышением тонуса периферических артерий, т.е. увеличением постнагрузки на сердце и подъемом КДД, т.е. увеличением преднагрузки на миокард. Поэтому было совершенно есте-

ственным предположить, что применение вазодилататоров окажет благоприятное влияние на течение застойной сердечной недостаточности. Ранее в комбинированной терапии этой патологии широко использовали сочетанное применение органических нитратов (например, изосорбида динитрата по 20—40 мг 3—4 раза в сутки) и периферических артериодилататоров (например, апрессина по 10—25 мг 2—4 раза в сутки). Органические нитраты являются мощными вазодилататорами и уменьшают венозный возврат к сердцу и величину КДД, т.е. уменьшают преднагрузку на сердечную мышцу. Артериальные периферические вазодилататоры, расширяя периферические артерии, способствуют понижению артериального давления и, следовательно, понижают постнагрузку на миокард. Эти препараты особенно эффективны у пациентов с высоким ОПС. Однако применение этой группы периферических вазодилататоров достаточно часто сопровождается развитием рефлекторной тахикардии и, следовательно, повышением потребности сердца в кислороде. Замена периферических артериодилататоров на антагонисты ионов Ca^{++} из группы нифедипина, особенно нифедипинов второго поколения, позволяет избежать развития выраженной рефлекторной тахикардии. Однако на современном этапе такая комбинация вазодилататоров применяется редко.

В настоящее время для лечения недостаточности кровообращения наиболее часто используют ингибиторы АПФ. Положительный терапевтический эффект ингибиторов АПФ у пациентов с недостаточностью кровообращения обусловлен многофакторным воздействием препаратов этой группы на различные патогенетические звенья этого патологического процесса. Ингибиторы АПФ понижают активность ренин-ангиотензин-активирующей и симпатико-адреналовой систем; снижают тонус артериальных и венозных отделов сосудистого русла, т.е. уменьшают пред- и постнагрузку на миокард; снижают уровень альдостерона, норадреналина и антидиуретического гормона в плазме крови; повышают активность брадикинина и простагландинов, т.е. способствуют понижению тонуса сосудов; улучшают функциональное состояние почек и, тем самым, способствуют увеличению диуреза и натрийуреза; уменьшают потребность сердца в кислороде и способствуют уменьшению гипертрофии сердечной мышцы.

У пациентов, страдающих недостаточностью кровообращения, ингибиторы АПФ достаточно быстро вызывают улучшение субъективной и объективной симптоматики, однако стабильный результат достигается позже — обычно к 5—6-му месяцу лечения. Как правило, терапию ингибиторами АПФ начинают с назначения небольших доз и при хорошей переносимости препаратов постепенно их увеличивают (например, эналаприл начинают принимать с 2,5 мг 2 раза в сутки и затем постепенно увеличивают дозу до 5—10 мг 2 раза в сутки, а при достижении стойкого эффекта можно перейти на прием поддерживающей дозы 2,5—5 мг 1—2 раза в сутки).

Терапию ингибиторами АПФ следует проводить под строгим контролем уровня АД. При снижении систолического АД ниже 100—120 мм рт. ст. необходимо уменьшить дозу ингибиторов АПФ. Следует помнить, что *ингибиторы АПФ нельзя назначать совместно с калийсберегающими мочегонными ЛС и препаратами калия из-за опасности развития гиперкалиемии.*

Сердечные гликозиды, мочегонные ЛС, вазодилататоры (в основном ингибиторы АПФ) в настоящее время являются основными препаратами для лечения застойной сердечной недостаточности. Однако в некоторых случаях для лечения этой патологии используют (3-адреноблокаторы, хотя общеизвестно, что они противопоказаны при этой патологии, так как могут уменьшать сократимость сердечной мышцы. На современном этапе назначение (3-адреноблокаторов этой группе больных не является общепринятым. Но вместе с тем известны данные об успешном применении (3-адреноблокаторов пациентами с недостаточностью кровообращения, протекающей на фоне высокой активности симпатико-адреналовой системы, а также больными с выраженной тахикардией, не поддающейся лечению традиционной терапией. В этом случае дозу (3-адреноблокаторов подбирают таким образом, чтобы ЧСС в покое была не ниже 60 уд./мин и не повышалась при нагрузке выше 130 уд./мин. Как правило, для лечения недостаточности кровообращения используют кардиоселективные (3-адреноблокаторы, обладающие внутренней симпатомиметической активностью, например, ацебуталол (400 мг 1—2 раза в сутки per os). Фармакотерапию недостаточности кровообращения проводят комплексно, и в зависимости от стадии процесса используют комбинации сердечных гликозидов и петлевых диуретиков; ингибиторов АПФ и калийсберегающего мочегонного ЛС спиронолактона и т.д. Однако пациентам, страдающим недостаточностью кровообращения I ФК, как правило, проводят монотерапию ингибиторами АПФ, комбинируя их прием с легко усвояемой белковой диетой, ограничением приема соли и соблюдением режима (труда и отдыха. Возможно сочетанный прием ингибиторов АПФ с органическими нитратами. Пациентам, страдающим недостаточностью кровообращения II ФК, проводят терапию ингибиторами АПФ, в случае необходимости сочетая их прием с тиазидными мочегонными средствами и/или органическими нитратами. В тех случаях, когда заболевание протекает с мерцательной тахикардией, ингибиторы АПФ заменяют на сердечные гликозиды (например, дигоксин), по необходимости комбинируя их прием с тиазидными мочегонными ЛС и/или органическими нитратами.

Пациентам, страдающим недостаточностью кровообращения III—IV ФК, проводят длительную комбинированную терапию ингибиторами АПФ, мочегонными ЛС (тиазидные или петлевые диуретики + калийсберегающие диуретики), сердечными гликози-

дами, а пациентам со стойкой тахикардией (более 80 уд./мин) обычно терапию дополняют (З-адреноблокаторами; с дилатационной кардиомиопатией — антагонистом ионов Ca^{++} группы нифедипина пролонгированного действия амлодипином; с дилатационной кардиомиопатией, сочетающейся с желудочковыми аритмиями — антиаритмиком III класса амиодароном.

Выбор препаратов, дозу и схему лечения застойной сердечной недостаточности следует выбирать строго индивидуально и проводить постоянный контроль состояния гемодинамики, выделительной функции почек, электролитного состава плазмы крови и т.д.

7.16. Тактика фармакотерапии острой сердечной недостаточности

Недостаточность кровообращения традиционно подразделяется на хроническую и острую. По своим клиническим проявлениям острая сердечная недостаточность напоминает хроническую, но отличается от нее быстрым развитием и резкой выраженностью симптомов. Острая сердечная недостаточность является не только следствием прогрессирующей хронической недостаточности кровообращения, но и может развиваться у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, в том числе острым инфарктом миокарда; гипертонической болезнью, особенно с кризовым течением; приобретенными и врожденными пороками сердца; тахиаритмией и т.д.

Патогенез острой сердечной недостаточности достаточно сложен. Однако основным признаком этого процесса является повышение гидростатического давления в системе малого круга кровообращения. В тех случаях, когда гидростатическое давление в сосудах малого круга кровообращения поднимается до 30 мм рт. ст. и выше, жидкая часть крови начинает проникать в интерстициальную ткань легких (интерстициальный отек легких), а затем и в альвеолы (альвеолярный отек легких).

Повышение гидростатического давления в малом круге кровообращения может быть вызвано как увеличением венозного возврата к сердцу, так и снижением насосной функции левого желудочка, т. е. затруднением оттока крови из малого круга кровообращения. Проникновение жидкости в интерстициальное пространство приводит к уменьшению просвета дистальных (конечных) отделов бронхиального дерева и, как следствие этого, уменьшению эффективного дыхательного объема, что ведет к усилению системной гипоксии, учащению ритма дыхания, «утомлению» дыхательной мускулатуры и, следовательно, прогрессированию острой дыхательной недостаточности. Эти процессы в легких протекают на фоне гиперактивности ренин-ангиотензин-активирующей и симпатико-адреналовой системы, что приводит к росту об-

шего периферического сопротивления, т.е. увеличению постнагрузки на миокард, задержке воды и ионов Na^+ в организме. Все это еще больше затрудняет работу левого желудочка сердца и способствует дальнейшему развитию сердечной недостаточности. В результате совокупности всех этих патологических процессов еще больше усиливается системная гипоксия, в артериальной крови резко падает содержание кислорода и, напротив, повышается содержание углекислоты. Увеличение концентрации углекислоты в артериальной крови влечет за собой повышение активности дыхательного центра и дальнейшее усиление одышки.

Клиническая картина острой левожелудочковой недостаточности характеризуется сердечной астмой и альвеолярным отеком легких, который представляет собой одно из наиболее грозных осложнений многих заболеваний сердечно-сосудистой системы, а его лечение относится к группе неотложных лечебных мероприятий. Главная цель этих мероприятий — разгрузка малого круга кровообращения, уменьшение уровня гидростатического давления в сосудах легких и подавление гиперактивности дыхательного центра.

Тактику лечения развернутого отека легких следует строить следующим образом. В начале неотложной терапии необходимо перевести больного в полуплежачее, а лучше — полусидячее или сидячее положение, обеспечить проходимость верхних дыхательных путей, по возможности начать аспирацию жидкости и пены из легких, параллельно дав ему 2 таблетки нитроглицерина под язык (в тех случаях, когда систолическое АД не ниже 90 мм рт. ст.), начать оксигенотерапию (ингаляцию кислорода). Оксигенотерапию лучше сочетать с ингаляцией паров этилового спирта. В этом случае кислород пропускают через увлажнитель, заполненный этиловым спиртом разной концентрации в зависимости от путей введения кислорода. Если кислород вводится через носовой катетер, то концентрация этилового спирта должна колебаться в пределах 75—65 %, а если ингаляция осуществляется через респиратор, то концентрация спирта должна составлять 40—30 %. Терапевтический эффект от ингаляции спирта наступает не ранее, чем через 10—15 мин и достигает своего максимума в среднем через 1—1,5 ч. В случае отсутствия спиртовых ингаляторов допускается с целью пеногашения в/в введение 10—15 мл 33 %-го этилового спирта. Для этого 5 мл 96 %-го этилового спирта растворяют в 15 мл стерильного изотонического раствора натрия хлорида.

Не следует забывать и о таком проверенном временем способе уменьшения венозного возврата крови к сердцу, как наложение жгутов на нижние конечности. Жгуты накладывают таким образом, чтобы пережать лишь венозные сосуды, т.е. после наложения жгутов ноги должны не побелеть, а посинеть. Жгуты не следует накладывать более чем на 1 — 1,5 ч, а снимать их следует постепенно: сначала с одной ноги, затем через 10—15 мин — с другой, чтобы не вызвать резкого увеличения объема циркулирующей крови.

Сразу же после окончания подготовительного периода, на который желательно затратить не более 3—5 мин, переходят к полномасштабной фармакотерапии отека легких. Для этой цели в первую очередь необходимо обеспечить хороший венозный доступ, т.е. желательно катетеризировать кубитальную вену, чтобы иметь возможность в любое время осуществить введение того или иного лекарственного средства.

Фармакотерапию отека легких начинают с подавления активности дыхательного центра. Для этой цели в/в вводят 1,0 мл 1 %-го раствора морфина, предварительно растворив его в 5—10 мл изотонического раствора хлорида натрия. Действие препарата начинается через 1—2 мин и достигает максимального эффекта к 5—10 минуте. Необходимо помнить, что лицам пожилого и старческого возраста дозу морфина следует уменьшить вдвое. Особую осторожность следует соблюдать у пациентов, страдающих аденомой предстательной железы, так как морфин способствует повышению тонуса сфинктеров мочевого пузыря.

Морфин противопоказан при отеке легких, осложненном: кровоизлиянием в мозг; коллапсом; грубыми нарушениями ритма сердца; беременностью.

Далее тактика лечения альвеолярного отека легких зависит от уровня артериального давления. У пациентов с высокими цифрами АД следующим этапом лечения отека легких является в/в введение петлевых диуретиков. Как правило, для этой цели используется *петлевой диуретик фуросемид*. *Первоначальная доза препарата* (в зависимости от тяжести состояния больного) колеблется от 40 до 120 мг. Диуретический эффект препарата обычно проявляется через 10—15 мин и достигает максимума через 2 ч. В случае отсутствия эффекта через 25—30 мин препарат вводят повторно, при этом возможно увеличение дозы в 2—3 раза. Суммарная суточная доза фуросемида не должна превышать 400 мг. Возможна замена фуросемида на этакриновую кислоту. Начальная доза этакриновой кислоты 50—100 мг вводится в/в болюсом; начало эффекта через 5—15 мин, длительность действия до 3 ч. В случае отсутствия эффекта через 30 мин введение препарата можно повторить. Суммарная суточная доза этакриновой кислоты не должна превышать 200 мг.

Сразу же после введения мочегонных ЛС переходят к внутривенному введению органических нитратов, которые являются мощными периферическими вазодилататорами. Для этой цели обычно используют 1 %-й раствор нитроглицерина для в/в введения; *раствор для внутривенных инъекций изосорбида динитрата, нитропруссид натрия*. При отеке легких, развившемся на фоне гипертонического криза, наиболее целесообразно применение нитропруссид натрия. Однако поскольку начальная доза и схема применения нитропруссид натрия и нитроглицерина практически одинакова, особенности использования органических нитратов для

фармакотерапии отека легких будут рассмотрены на примере нитроглицерина.

Раствор нитроглицерина для в/в инфузии готовят *ex tempore*. Для этого стандартную ампулу нитроглицерина разводят в 250—500 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5 %-го раствора глюкозы (расчет дозы см. стр. 206). Следует помнить, что органические нитраты абсорбируются (поглощаются) пластиковыми (полихлорвиниловыми) сосудами, трубками и фильтрами. Поэтому раствор органических нитратов готовится только в стеклянных сосудах, а для их инфузии желательно использовать специальные системы для в/в введения. Также следует помнить, что нитропруссид натрия разлагается на свету, поэтому флакон, в котором его растворяют, необходимо обернуть черной бумагой.

Инфузию нитроглицерина начинают со скоростью 5 мкг/мин, каждые 3—5 мин увеличивая дозу на 5 мкг/мин до снижения систолического АД на 15—20 % от исходного уровня, но не ниже 90 мм рт. ст. у пациентов с нормальными цифрами АД и не ниже 110 мм рт. ст. у пациентов с исходной гипертензией. После достижения желательного уровня АД инфузию продолжают с той же скоростью или незначительно замедляют. В случае снижения АД ниже желаемых цифр инфузию нитроглицерина на несколько минут прекращают, а затем продолжают, но с меньшей скоростью.

У пациентов с отеком легких, развившемся на фоне гипертонического криза, в тех случаях, когда понижения уровня систолического АД не удается достичь при помощи органических нитратов, переходят на капельное в/в введение ганглиоблокаторов короткого или ультракороткого действия. Обычно используют арфонад. Раствор для инфузии также готовят только *ex tempore*. Для этой цели ампулу, содержащую 500 мг препарата, разводят в 500 мл 5 %-го раствора глюкозы. Действие препарата начинается через 1—2 мин, достигает максимума за 3—5 мин и прекращается в течение 1—5 мин после окончания инфузии. Начальная скорость инфузии зависит от уровня АД и составляет 1,5—3,0 мг/мин (30—60 капель). Обязателен постоянный контроль артериального давления. После достижения желательного уровня систолического давления (снижение систолического АД на 15—20 % от исходного уровня, но не ниже ПО мм рт. ст.) переходят на поддерживающую дозу — 0,5—1,0 мг/мин (10—20 капель). В случае передозировки препарата (резкое снижение АД) — скорость инфузии замедляют или прекращают на несколько минут, а затем продолжают, но с меньшей скоростью.

В случае отсутствия арфонада допустимо использовать ганглиоблокатор пентамин. Препарат вводят в/в медленно 0,3—0,5—1,0 мл 5 %-го раствора, предварительно растворив его в 20 мл изотонического раствора хлорида натрия, под строгим контролем АД. Действие препарата начинается через 2—5 мин, достигает максимума через 5—10 мин и продолжается 1—3 ч. Для управляемой гипото-

нии возможно в/в капельное введение препарата. Для этой цели 3 мл 5 %-го раствора пентамина разводят в 500 мл изотонического раствора хлорида натрия. Дозу подбирают строго индивидуально под постоянным контролем АД, ориентируясь на снижение систолического АД на 15—20 % от исходного уровня. Необходимо подчеркнуть, что ганглиоблокаторы используют лишь в тех случаях, когда органические нитраты неэффективны, а также при отеке легких, вызванном осложненным гипертоническим кризом, не поддающимся традиционной патогенетической терапии.

Тактика лечения пациентов, у которых отек легких протекает на фоне гипотонии, иная. Сразу же после инъекции морфина начинают капельное в/в введение негликозидных кардиотонических ЛС — добутамина или допамина. Выбор того или другого препарата осуществляют, исходя из частоты сердечных сокращений и уровня АД.

Пациентам, у которых отек легких протекает без выраженной тахикардии (ЧСС меньше 120 уд./мин), но с резкой гипотонией (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст.), вводят допамин, а пациентам с числом сердечных сокращений 120 уд./мин и больше и систолическим АД, близким к 90 мм рт. ст., вводят добутамин.

Инфузию добутамина начинают со скоростью 5 мкг/кг/мин (расчет дозы см. стр. 265). Действие препарата начинается через 1—2 мин и достигает максимума на 10-й минуте инфузии. В случае недостаточности эффекта дозу препарата постепенно повышают до 10—15 мкг/кг/мин. Если через 20—30 мин эффекта не будет, следует оценить правильность выбора препарата или параллельно начать инфузию добутамина со скоростью 5 мкг/кг/мин либо полностью заменить добутамин на допамин (расчет и подбор дозы — см. стр. 267). Обычно инфузию допамина проводят со скоростью 2,5—5—10 мкг/кг/мин под строгим контролем АД, ЧСС и диуреза. Следует помнить, что при использовании допамина повышается возбудимость миокарда и, как следствие этого, может развиваться тахикардия и экстрасистолия. При достижении нормального уровня АД параллельно в/в вводят 40—120 мг фуросемида или 50—100 мг этакриновой кислоты и начинают инфузию (желательно в другую вену) раствора нитроглицерина. Его введение начинают медленно по каплям таким образом, чтобы удерживать систолическое АД на уровне 100 мм рт. ст. у нормотоников и не ниже 110 мм рт. ст. у гипертоников.

В настоящее время в медицине нет единого мнения в вопросе о применении сердечных гликозидов для лечения пациентов с острым альвеолярным отеком легких. Однако, несмотря на наличие противоположных мнений, существуют ситуации, когда применение сердечных гликозидов целесообразно, например, при отеке легких, развивающемся на фоне тахисистолической формы мерцания предсердий. Обычно в этих случаях в/в вводят 1 мл 0,025 %-го раствора дигоксина, предварительно растворив его в 20 мл изотонического раствора хлорида натрия. Возможна замена

дигоксина на строфантин — 0,5 мл 0,05 %-го раствора в 20 мл изотонического раствора хлорида натрия. Его также вводят в/в медленно (за 5—8 мин). В этих же случаях вместо сердечных гликозидов многие кардиологи рекомендуют применять антиаритмик III класса амиодарон (300—450 мг в/в струйно или капельно).

Эуфиллин (10 мл 2,4 %-го раствора в 20 мл 5 %-го раствора глюкозы) используют для лечения альвеолярного отека легких только в тех ситуациях, когда имеется выраженный бронхообструктивный синдром. В случае развития отека легких на фоне острого инфаркта миокарда применение эуфиллина **противопоказано**.

При лечении отека легких следует обратить внимание на то, что в ряде случаев положительный терапевтический эффект наступает от первоначального применения таких препаратов, как морфин и фуросемид. Поэтому к каждому конкретному пациенту следует подходить строго индивидуально при выборе фармакотерапии, ограничиваясь только необходимым для достижения эффекта количеством ЛС. При достижении стойкого терапевтического эффекта следует точно установить причину, вызвавшую отек легких (особенно если в момент начала лечения она не была ясна) и перейти к патогенетическому лечению основного заболевания.

1

ГЛАВА 2

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА

8.1. Классификация лекарственных средств

Бронхообструктивный синдром представляет собой одно из самых распространенных заболеваний, встречающихся в клинике внутренних болезней. К сожалению, в последние годы отмечается значительное увеличение числа больных, страдающих этой патологией. Например, по сравнению с началом 90-х годов заболевание бронхиальной астмой возросло среди детей с 2,9 до 4,2 на 1000, среди подростков — с 3,9 до 4,9 на 1000, среди взрослых — с 3,4 до 4,1 на 1000 обследованных. В Москве и Санкт-Петербурге заболеваемость в 1,5—2 раза выше, чем в среднем по России. В клинике для лечения бронхообструктивного синдрома используют лекарственные средства, воздействующие на различные стороны патогенеза этого заболевания: ЛС, улучшающие бронхиальную проходимость, противовоспалительные ЛС, антигистаминные, отхаркивающие, муколитические и противокашлевые ЛС. Ниже приводится одна из возможных классификаций ЛС, применяемых для лечения бронхообструктивного синдрома.

Классификация ЛС, применяемых для лечения бронхообструктивного синдрома

Лекарственные средства, тормозящие высвобождение гистамина и других «медиаторов» аллергии И воспаления — кетотифен, кромоглициевая кислота, недокромил натрия;

лекарственные формы кромоглициевой кислоты — интал (капсулы для ингаляции), бикромат (водный раствор для ингаляций), ломусол (2 /о-й раствор для лечения ринитов), налкром (капсулы для приема per os), оптикром (2 /о-й раствор для лечения аллергических заболеваний глаз); **комбинированные препараты, содержащие кромоглициевую кислоту** — дитек, интал плюс.

Стимуляторы адренергических рецепторов:

стимуляторы ОС- и /3-адренергических рецепторов — адреналин;

симпатомиметики — эфедрина гидрохлорид;

комбинированные препараты, содержащие эфедрин — астфиллин, гамбаран, солутан, эфатин.

Стимуляторы Р₁- и Р₂-адренергических рецепторов (неизбирательные р-адреностиму-ЛЯТОры) —

гексопреналин, изопротеренол, орципреналин;

пролонгированная лекарственная форма изопротеренола — савентрин.

Стимуляторы Р₂-адренергических рецепторов (селективные Р₂-адреностимуляторы):

короткого действия:

— сальбутамол;

лекарственные формы сальбутамола — вентодиск (порошок для ингаляций), вентолин (аэрозоль), вентолин небулы (раствор для ингаляций), волмакс (таблетки); **комбинированные препараты, содержащие сальбутамол**, — интал плюс, Тео-Астхалин, Тео-Астхалин форте, Тео-Астхалин SR;

— тербуталин;

лекарственные формы тербуталина — бриканил (таблетки), бриканил турбухалер (порошок для ингаляций);

— фенотерол;

лекарственные формы фенотерола — беротек (аэрозоль, раствор для ингаляций), фенотерол (таблетки);

комбинированные препараты, содержащие фенотерол, — дитек, беродуал;

длительного действия:

— салметерол;

лекарственные формы салметерола — сальметер (аэрозоль), серевент (порошок для ингаляций, аэрозоль);

— формотерол;

лекарственные формы формотерола — формотерол (аэрозоль), оксис турбухалер (порошок для ингаляций).

Блокаторы М-холинорецепторов:

неселективные блокаторы М-холинорецепторов — атропин, платифиллин;

селективные блокаторы М₂-холинорецепторов — ипратропия бромид, окситропия бромид, тровентол;

лекарственные формы ипратропия бромида — ипратропия бромид (аэрозоль), атровент (раствор для ингаляций, аэрозоль); *комбинированные препараты, содержащие ипратропия бромид* — беродуал, беродуал форте.

Ингибиторы фосфодиэстеразы (метилксантины, блокаторы А₂-пуринергических рецепторов):

— теofilлин;

лекарственные формы теофиллина для парентериального применения — эуфиллин, диафиллин;

лекарственные формы теофиллина пролонгированного действия:

препараты I поколения — афонилум СР, вентакс, дурофилин, теобиолонг, сподифиллин ретард, теопэк, теотард;

препараты II поколения — тео 24, эуфилоинг;

комбинированные препараты, содержащие теофиллин — антастман, перфиллон, теофедрин (таблетки), теофедрин Н (таблетки), трисолвин, Тео-Астхалин, Тео-Астхалин форте, Тео-Астхалин SR, франол.

Гормональные лекарственные средства, применяемые для лечения бронхиальной астмы:

глюкокортикостероиды для системного применения — гидрокортизон, дексаметазон, преднизолон, триамциналон; *глюкокортикостероиды для ингаляционного (местного) применения* —

беклометазон;

лекарственные формы беклометазона — альдецин (аэрозоль), бекломет Изихейлер (порошок для ингаляций), беконазе (аэрозоль), бекотид (аэрозоль), бекодиск (аэрозоль), насобек (аэрозоль);

— будесонид;

лекарственные формы будесонида — будесонид митте (аэрозоль), будесонид форте (аэрозоль), пульмикорт (суспензия для ингаляции), пульмикорт турбухайлер (порошок для ингаляций);

— флунизолид;

лекарственные формы флунизолида — флунизолид (аэрозоль, спрей), ингакорт (аэрозоль).

Антигистаминные лекарственные средства (блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов):

препараты I поколения — диазолин, димедрол, пипольфен, супрастин, тавегил;

препараты II поколения — акривастин, астемизол, лоратидин, терфенадин, эбастин.

Отхаркивающие лекарственные средства:

лекарственные средства, стимулирующие отхаркивание — астапект, колдрекс бронхо, ликорина гидрохлорид, терпингидрат, туссамаг; **муколитические (разжижающие мокроту) лекарственные средства**

— ацетилцистеин, бромгексин, гвай-

фенизин, геломиртол форте, карбоцистеин, месна.

Противокашлевые лекарственные средства:

наркотические противокашлевые средства — кодеин, кодеина фосфат, этилморфина гидрохлорид;

ненаркотические противокашлевые средства — битиодин, бутамират, глаувент, ледин, либексин, тусуп-рекс, фалиминт.

Бронхообструктивный синдром — патологическое состояние, характеризующееся периодически возникающими приступами экспираторной (с затрудненным выдохом) одышки, обусловленной спазмом бронхиального дерева, нарушением бронхиальной проходимости, повышением объема и изменением качества бронхиального секрета. Наиболее часто в клинике бронхообструктивного синдрома представлен бронхиальной астмой.

Существует достаточно много классификаций бронхиальной астмы. Однако в России, начиная с 1963 г., наиболее широко использовали классификацию бронхиальной астмы, предложенную А.Д.Адо и П.Б.Булатовым, согласно которой выделяют две основные формы бронхиальной астмы:

инфекционно-аллергическая бронхиальная астма, связанная, в основном, с сенсibilизацией организма бактериальными аллергенами, поступающими из очага хронического воспаления, как правило, расположенного в респираторном аппарате;

неинфекционная аллергическая (атоническая) бронхиальная астма, относящаяся к аллергическим заболеваниям и вызываемая неспецифическими аллергенами.

Эта основополагающая классификация бронхиальной астмы. Позднее, в 1982 г., эта классификация была дополнена и переработана Г. Б. Федосеевым.

В настоящее время выделяют следующие клинико-патогенетические варианты течения бронхиальной астмы: атопический; инфекционно-зависимый; аутоиммунный; гормональный; нервно-психический; ваготонический.

Кроме того, выделяют холодовую, медикаментозную (например, аспириновую), бронхиальную астму функциональной нагрузки и т.д.

По тяжести течения бронхиальную астму классифицируют следующим образом:

легкое эпизодическое течение характеризуется кратковременными приступами удушья, возникающими не чаще 1 раза в неделю, при этом ночные приступы удушья возникают не чаще 1 раза в месяц. Бронхиальная астма легкого эпизодического течения практически не оказывает влияния на качество жизни пациента. Показатели легочной вентиляции у этой категории больных, как правило, вне приступа находятся в пределах нормы;

легкое персистирующее течение характеризуется появлением приступов удушья 1—2 раза в неделю, при этом ночные приступы удушья возникают 1—2 раза в месяц. У этой категории пациентов объем форсированного выдоха за первую секунду составляет не менее 80 % от нормы. Качество жизни и работоспособность, как правило, существенно не изменены;

среднетяжелое течение характеризуется появлением развернутых приступов удушья, чаще чем 2 раза в неделю, при этом ночные приступы удушья носят более тяжелый и длительный харак-

тер и возникают чаще 2-х раз в месяц. Объем форсированного выдоха за первую секунду у этой категории больных снижен на 20—40 % от нормы. Отмечается ухудшение качества жизни, нарушение сна, ограничение работоспособности;

тяжелое течение характеризуется частыми тяжелыми затяжными приступами удушья, возникающими как в дневное, так и в ночное время, и склонностью к развитию астматического статуса. Объем форсированного выдоха за первую секунду у этой категории больных снижен на 40—60 %. Отмечается резкое ограничение объема физических нагрузок и работоспособности.

Классификация бронхиальной астмы по степени тяжести важна в плане выбора подхода к лечению болезни, поскольку тактика фармакотерапии этой патологии базируется именно на оценке тяжести течения заболевания.

8.2. Современные представления о патогенезе бронхообструктивного синдрома

В патогенезе бронхиальной астмы выделяют три фазы: иммунопатологическую; патохимическую; патофизиологическую.

I фаза — иммунопатологическая — протекает в слизистой оболочке бронхов и/или в их подслизистом слое, где антигены вступают во взаимодействие с иммунокомпетентными клетками — В- и Т-лимфоцитами, в результате чего появляются сенсibilизированные лимфоциты.

В-лимфоциты в процессе сенсibilизации созревают и превращаются в плазматические клетки, интенсивно продуцирующие реактивные антитела — иммуноглобулины, в том числе иммуноглобулин Е (IgE). В результате повторного попадания в организм аллергена продукция иммуноглобулинов (реактивных антител) плазматическими клетками активируется и начинается II фаза аллергической реакции немедленного типа — *патохимическая*. В этой фазе патологического процесса иммуноглобулин Е взаимодействует со специфическими рецепторами тучных клеток, расположенных на поверхности слизистой оболочки бронхов. Количество тучных клеток в легких очень велико — приблизительно 2 % от массы альвеолярной ткани. Более того, имеются данные о том, что у пациентов, страдающих бронхообструктивным синдромом, их количество еще выше. Помимо рецепторов для иммуноглобулинов на мембране тучных клеток обнаружены адрено- и холинорецепторы, а в их цитоплазме — рецепторы для стероидных гормонов. В результате взаимодействия иммуноглобулина Е со специфическими рецепторами тучных клеток начинается быстрый трансмембранный вход ионов Ca^{++} внутрь тучных клеток, вследствие чего тучные клетки начинают путем экзоцитоза (выделение клеточного вещества в виде секреторных гранул) выделять биологически

активные вещества (медиаторы аллергии немедленного типа) — гистамин, триптазу, лейкотриены C_4 и D_4 , простагландин D_2 (PGI_X), фактор хемотаксиса эозинофилов (ECF) и нейтрофилов (NCF), и тромбоцитоактивирующий фактор (TAF). Высвободившиеся медиаторы аллергии немедленного типа накапливаются в стенках бронхов и обуславливают начало III фазы аллергической реакции немедленного типа — *патофизиологической*, характеризующейся бронхоконстрикцией, повышением проницаемости сосудов, кровоснабжающих бронхи и альвеолы, отеком слизистой оболочки легких, образованием вязкого бронхиального секрета и миграцией под влиянием факторов хемотаксиса нейтрофилов, ШТОфШШ И ТРиМБОЩТОаКтаОпруЩего фактора в слизистую оболочку и подслизистый слой бронхиол клеточных элементов — эозинофилов, нейтрофилов, тромбоцитов, т.е. образование в стенке бронхиол воспалительных инфильтратов. Воспалительный инфильтрат еще больше нарушает проходимость бронхиального дерева и местами способствует образованию обтурационного ателектаза (спавшиеся участки легочной ткани ниже места закупорки, не содержащие воздуха) с последующим развитием обтурационно-гематической эмфиземы легких. Клинически патофизиологическая фаза проявляется экспираторной одышкой, появлением в легких дующих и свистящих сухих хрипов, вызванных бронхоспазмом, отеком слизистой оболочки бронхов и гиперсекрецией густой, трудноотделяемой мокроты.

По типу аллергической реакции немедленного типа происходит развитие приступа атипичической бронхиальной астмы.

Патогенез приступа инфекционно-аллергической бронхиальной астмы несколько иной — в его основе лежит аллергическая реакция замедленного типа. Если стартовый механизм аллергической реакции немедленного типа является сенсibilизация В-лимфоцитов, то за развитие аллергической реакции замедленного типа отвечают Т-лимфоциты. При взаимодействии антигена (стрептококки, стафилококки и т.д.) с Т-лимфоцитами последние переходят в сенсibilизированную форму и образуют так называемые клетки-киллеры (клетки-убийцы), которые оказывают на клетки слизистой оболочки легких цитотоксическое действие. Так как клетки-киллеры накапливаются в слизистой оболочке бронхов достаточно медленно (12—36 ч), то и цитотоксическое повреждение расположенных в ней тучных клеток также развивается постепенно. В настоящее время известно, что цитотоксическое действие Т-лимфоцитов опосредуется через иммуноглобулины классов G и M (IgG и IgM). В последующем аллергические реакции развиваются схожим образом: из тучных клеток выделяются медиаторы воспаления гистамин, серотонин, простагландины и т.д., которые провоцируют развитие бронхоспазма и отек бронхов, образование воспалительных инфильтратов и т.д. Кроме того, полагают, что макрофаги, попавшие в очаг воспаления, могут секретировать протеазы

(протеолитические ферменты, ускоряющие распад белка), что может привести к повреждению ткани бронхов и легких.

Терапия бронхообструктивного синдрома может быть этиотропной, патогенетической, заместительной и симптоматической.

Под *этиотропной терапией* бронхообструктивного синдрома понимают следующие меры:

при атопической бронхиальной астме — прекращение контакта пациента с аллергеном, вызывающим аллергическую реакцию немедленного типа (бытовая пыль, пыльца домашних цветов, корм для аквариумных рыб, шерсть домашних животных, производственная пыль, стиральные порошки и т.д.);

при инфекционно-аллергической бронхиальной астме — санация очагов инфекции консервативным (антибиотики, сульфаниламиды) или хирургическим путем.

Патогенетическая терапия бронхообструктивного синдрома будет рассмотрена ниже. Заместительная терапия бронхообструктивного синдрома проводится в тех случаях, когда в его основе лежит дефицит какого-либо гормона, например, глюкокортикостероидов. Симптоматическая терапия бронхообструктивного синдрома малоэффективна, хотя в некоторых случаях используют противокашлевые ЛС.

8.3. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых для лечения бронхообструктивного синдрома

8.3.1. Лекарственные средства, тормозящие высвобождение гистамина и других медиаторов аллергии и воспаления (стабилизаторы клеточных мембран)

К этой группе ЛС относятся *кетотифен*, *кромоглициевая кислота*, *недокромил натрия*. Основным механизмом действия этой группы ЛС является их способность блокировать трансмембранный вход ионов Ca^{++} внутрь тучных клеток, и по некоторым данным, даже стимулировать его выход из клеток. Блокада входа ионов Ca^{++} приводит к тому, что тучные клетки прекращают экзоцитоз гистамина, серотонина и других медиаторов аллергической реакции. Помимо подавления дегрануляции тучных клеток, препараты этой группы обладают способностью блокировать активность фермента фосфодиэстеразы, вызывающего деградацию (распад) цАМФ. В результате этого концентрация цАМФ в клетках гладкой мускулатуры бронхов увеличивается и они расслабляются.

Кроме этого, препараты этой группы повышают чувствительность rU^a Дренорецепторов к катехоламинам и препятствуют реализации бронхоспастического действия блуждающего нерва.

Лекарственные средства, тормозящие высвобождение гистамина и других медиаторов аллергии, достаточно эффективно ликвидируют отек слизистой оболочки бронхов, **предупреждают, но не купируют** бронхоспазм. Поэтому их применяют только для профилактики бронхообструктивного синдрома. Курсовое длительное применение этих препаратов позволяет не только значительно уменьшить количество приступов удушья и понизить гиперреактивность бронхов, но и избежать необходимости применения или значительно понизить дозы глюкокортикостероидов. Помимо этого, ЛС, тормозящие высвобождение гистамина и других медиаторов аллергии и воспаления, применяют для лечения сезонных ринитов, конъюнктивитов и т.д.

Препараты этой группы обладают противоаллергической и противовоспалительной активностью. Противоаллергическое действие наиболее выражено у кетотифена, который дополнительно обладает способностью блокировать H₁-гистаминовые рецепторы, в силу чего может предупреждать бронхоспазм, инициированный не только аллергией, но и неспецифическими провоцирующими факторами. Наибольшей противовоспалительной активностью среди препаратов этой группы обладает недокромил натрия.

Фармакокинетика

Кромоглицевая кислота, недокромил натрия. Эти препараты являются препаратами местного действия и, следовательно, обладают низкой биодоступностью при приеме per os (кромоглицевая кислота — 0,5—2 %, недокромил натрия — 6—9 %). Лекарственные формы препаратов представляют собой жидкость или порошок для ингаляций. Для ингаляции препарата используется специальная турбина — **спинхалер**, который позволяет распылять препарат над легочной поверхностью. После ингаляции до 90 % препарата оседает в трахее и крупных бронхах и только 10 % достигает мелких бронхов. Для улучшения его распределения по бронхиальному дереву за 5—10 мин до ингаляции препарата вдыхают 1—2 дозы р₂-адреностимулятора короткого действия, что позволяет расширить бронхи и, следовательно, облегчить доступ кромоллина натрия к слизистой бронхов.

Максимальный эффект препарата отмечается в первые 2 ч от момента ингаляции и продолжается в течение 5—6 ч, поэтому его назначают 4 раза в сутки.

Помимо ингаляционных лекарственных форм, недокромил натрия выпускается в виде 2 %-х глазных капель (для лечения аллергического конъюнктивита), назального спрея (для лечения аллергического ринита). При применении назального спрея более 80 % препарата абсорбируется в системный кровоток, где до 89 % недокромил натрия связывается с белками плазмы крови.

Выделяется в неизменном виде с мочой (50—70 %) и желчью (30-50 %).

Кетотифен. В отличие от кромоглициевой кислоты недокромил натрия хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность после приема per os колеблется в пределах 50 %. После приема per os максимальная концентрация в крови достигается через 2—4 ч и поддерживается в течение 12 ч. Связь с белками плазмы крови 75—80 %. Хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Биотрансформируется в печени, выделяется с мочой и желчью.

Побочное действие

При использовании ингаляционных форм препаратов возможно развитие чувства першения в горле, сухости во рту, кашля, охриплости голоса. Эти осложнения обусловлены местным действием препарата и для профилактики после ингаляции рот и горло можно полоскать водой. Также при применении ингаляционных лекарственных форм, особенно порошка, возможно развитие бронхоспазма. Для его профилактики предварительно (за 5—7 мин) ингалируют р₂-адреностимулятор короткого действия. Помимо этого возможно развитие аллергических реакций на препараты этой группы.

Кетотифен в силу наличия у него способности блокировать H₁-гистаминовые рецепторы может вызывать вялость, заторможенность, сонливость, мозжечковую атаксию, повышение аппетита и увеличение массы тела, редко — обратимую тромбоцитопению.

Противопоказания

Гиперчувствительность, детский возраст (до 2 лет). Кетотифен противопоказан при беременности, а кромоглициевая кислота — при беременности и кормлении грудью.

Взаимодействие с ЛС других групп

Кетотифен может усиливать и пролонгировать действие лекарственных средств, оказывающих угнетающее действие на ЦНС. Поэтому такие комбинации лекарственных средств нежелательны у пациентов, занимающихся операторской деятельностью, вождением автомобиля и т.д.

Препараты этой группы рационально комбинировать со всеми ЛС, применяемыми для лечения бронхообструктивного синдрома.

8.3.2. Лекарственные средства, влияющие на рецепторный аппарат гладкой мускулатуры бронхов

Тонус бронхиального дерева зависит от очень многих причин. Однако в конечном итоге как бронходилатация, так и бронхokonстрикция обусловлены соотношением содержания в гладкомышечных клетках бронхов «регуляторов» их тонуса — циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанидинмонофос-

фата (цГМФ). Причем, если в гладкомышечных клетках преобладает концентрация цГМФ, то они находятся в состоянии сокращения, а если преобладает концентрация цАМФ, то гладкомышечные клетки расслаблены. В силу этого лекарственные средства, повышающие внутриклеточное содержание цАМФ и/или понижающие содержание цГМФ, будут эффективны для лечения бронхообструктивного синдрома. Такими свойствами обладают лекарственные средства, влияющие на рецепторный аппарат гладкой мускулатуры бронхов.

Известно, что тонус гладкой мускулатуры бронхов регулируют, как минимум, 4 типа рецепторов: α -адренорецепторы, β_2 -адренорецепторы, М-холинореактивные рецепторы, пуринергические рецепторы двух подтипов A_1 и A_2 . Возбуждение α -адренорецепторов вызывает бронхоспазм, увеличение секреции серозными клетками слизи и высвобождение тучными клетками гистамина. Возбуждение β_2 -адренорецепторов вызывает бронходилатацию и снижение выработки гистамина тучными клетками. Возбуждение М-холинорецепторов вызывает сокращение кольцевых мышц бронхов и усиление секреции бронхиальных желез. Возбуждение пуринергических рецепторов A_1 вызывает бронхоспазм, тогда как A_2 — бронходилатацию.

Поэтому для того, чтобы вызвать бронходилатацию, логично было бы использовать β_2 -адреностимуляторы, стимуляторы A_2 -пуринергических рецепторов, М-холиноблокаторы, α -адреноблокаторы и блокаторы A_1 -пуринергических рецепторов. Однако в силу того, что роль α -адренорецепторов в процессе бронхоконстрикции невелика, α -адреноблокаторы в настоящее время в терапии бронхообструктивного синдрома практически не используются.

Лекарственные средства, стимулирующие α - и β_2 -адренорецепторы

К препаратам этой группы относятся прямой адреномиметик *адреналин* и симпатомиметик *эфедрин*. Бронходилатация, вызываемая этими ЛС, по всей видимости, связана с их способностью стимулировать активность фермента аденилатциклазы, в результате чего в клетках гладких мышц бронхов накапливается цАМФ и они расслабляются. Однако в настоящий момент адреналин и эфедрин для лечения бронхообструктивного синдрома применяются редко ввиду достаточно большого числа побочных эффектов, связанных со стимуляцией α - и β -адренорецепторов. Эти ЛС используют лишь во время астматического приступа и для лечения бронхоспазма, возникающего в результате анафилактической реакции в тех случаях, когда бронхоспастическая реакция протекает на фоне отека слизистой/ой бронхов. Снижение отека слизистой связано со способностью этих препаратов стимулировать α -адренорецепторы сосудов, расположенных в слизистой, что ведет к их спазму и, как следствие этого, уменьшению отека.

Лекарственные средства, стимулирующие (З,- и р₂-адренорецепторы (неизбирательные р-адреностимуляторы)

К этой группе ЛС относятся *изопротеренол* и *орципреналина сульфат*. В основе бронхолитической активности этих препаратов лежит их *способность* стимулировать активность фермента аденилатциклазы, в результате чего в гладкомышечных клетках бронхов увеличивается концентрация цАМФ и они расслабляются.

Изопротеренол и орципреналина сульфат вызывают расслабление всех отделов бронхиального дерева, понижают вязкость мокроты, препятствуют бронхоспастическому действию медиатора парасимпатической нервной системы ацетилхолина, подавляют выход из тучных клеток гистамина, лейкотриенов, фактора хемотаксиса нейтрофилов и т.д. Блокада высвобождения медиаторов аллергии, по всей видимости, обусловлена стимуляцией р₂-адренорецепторов, расположенных на мембране тучных клеток, так как в настоящее время доказано, что находящийся в тучных клетках цАМФ тормозит их дегрануляцию. Помимо этого стимуляция (З₂-адренорецепторов диафрагмы способствует повышению сократимости «истощенной» диафрагмы. Так как препараты этой группы стимулируют не только р₂-адренореактивные структуры бронхов, но и р₂-адренореактивные структуры миокарда, то параллельно с бронхолитическим эффектом обладают способностью улучшать сократимость миокарда, в том числе и правых его отделов, облегчать проводимость по атриовентрикулярному узлу, повышать возбудимость миокарда, вызывать тахикардию и увеличивать потребность сердечной мышцы в кислороде. Именно увеличение потребности сердца в кислороде вследствие развития тахикардии ограничивает применение неселективных р-адреностимуляторов в терапии бронхообструктивного синдрома. Однако необходимо подчеркнуть, что орципреналина сульфат в значительно меньшей степени, чем изопротеренол, стимулирует р₂-адренореактивные структуры и в меньшей степени вызывает тахикардию.

Лекарственные средства, стимулирующие Р₂-адренорецепторы (селективные Р₂-стимуляторы)

К препаратам этой группы относятся *сальбутамол*, *тербуталин*, *фенотерол*, *формотерол*, *сальметрол* и др. Так как эти препараты в среднетерапевтических дозах практически стимулируют только р₂-адренореактивные структуры, то они, как правило, не вызывают побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, нарушение ритма сердца, гипертензия, головная боль, а также тремор конечностей. Так, например, при внутривенном введении бронхолитический эффект сальбутамола равен бронхолитическому эффекту изопротеренола, **но** влияние сальбутамола на частоту сердечных сокращений в 7—10 раз меньше, чем у изопротеренола.

Препараты этой группы вызывают расширение дистальных отделов бронхиального дерева и в определенной мере уменьшают вязкость мокроты, т.е. облегчают ее выведение.

Ингаляционные лекарственные формы β_2 -адреностимуляторов, как правило, используют для купирования бронхоспазма. Эти препараты могут быть также использованы для бронходилатации перед ингаляционным введением других ЛС, применяемых для лечения бронхообструктивного синдрома.

В тех случаях, когда бронхоспазм не удается купировать ингаляцией β_2 -адреностимуляторов и в случае их отсутствия, применяют их парентеральные лекарственные формы. Пролонгированные лекарственные формы β_2 -адреностимуляторов (сальметрол, формотерол и др.) используют для предупреждения астмы физической нагрузки и профилактики ночных приступов удушья.

Фармакокинетика

Селективные (β_2 -адреностимуляторы хорошо всасываются в ЖКТ. При приеме per os: биодоступность — 40—50 %; максимальный эффект развивается через 1,5—3 ч и длится от 6—8 ч (тербуталин, сальбутамол) до 10—12 ч (сальметрол, формотерол). При ректальном способе введения (сальбутамол) максимальная концентрация в крови достигается в течение 60 мин.

Биодоступность ингаляционных лекарственных форм препаратов со слизистой оболочки легких в пределах 10 %. При ингаляционном способе введения большая часть препарата оседает в носовой полости и верхних дыхательных путях и затем частично проглатывается. После всасывания в ротовой полости и ЖКТ попадает в системное циркуляторное русло, чем и обусловлены системные побочные эффекты ингаляционных форм. Дистальных отделов легочного дерева достигает не более 10—20 % препарата.

Препараты, попавшие в проксимальный отдел бронхиального дерева, всасываются в систему яремных вен, затем поступают в правый желудочек сердца и рециркулируются в легкие. Бронходилатационный эффект от ингаляционных лекарственных форм (β_2 -адреностимуляторов развивается в течение первых 3—5 мин и достигает максимального эффекта через 30—60 мин.

Выводятся (β_2 -адреностимуляторы в основном с мочой, при ингаляционном способе введения — частично легкими с выдыхаемым воздухом.

Побочное действие

Тремор (дрожание рук), особенно при применении парентеральных лекарственных форм. Гипергликемия за счет стимуляции (β_2 -адренорецепторов поджелудочной железы. Угнетение родовой деятельности у рожениц — в<math>\beta_2-адреностимуляторы являются токолитиками, т.е. ЛС, понижающими тонус беременной матки, и применяются для предупреждения преждевременных родов.

Помимо этого (β_2 -адреностимуляторы могут вызвать следующие негативные явления:

1) синдром «рикошета» — возникновение бронхоспазма вплоть до развития астматического статуса за счет образования активных метаболитов (β_2 -адреностимуляторов, обладающих β_1 -адреноблокирующим действием;

2) синдром «замыкания легкого» — за счет расширения мелких артериол, кровоснабжающих бронхи малого калибра и, как следствие этого, отека слизистой оболочки бронхов (клинически проявляется резким усилением одышки);

3) синдром «немного легкого» — в результате заполнения мелких бронхов и альвеол трансудатом из плазмы крови. Аускультативно этот феномен проявляется появлением над поверхностью легких участков, в которых не проводится дыхание.

Неселективные (β_1 - и β_2 -адреностимуляторы (изопроterenол, орципреналин) могут вызвать тахикардию, нарушение коронарного кровообращения, а- и β_3 -адреностимулятор адреналин помимо этого вызывает и подъем АД в малом и большом круге кровообращения, нарушение микроциркуляции и задержку мочи за счет стимуляции α_1 -адренореактивных рецепторов сфинктера мочевого пузыря.

Следует помнить о том, что к адреностимуляторам достаточно быстро развивается привыкание.

Противопоказания

Гиперчувствительность, ИБС, артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца, сердечная недостаточность, сахарный диабет, гипертиреоз, феохромоцитома, нарушения функции почек, беременность (в качестве бронходилатирующего средства). Тербуталин также противопоказан при кормлении грудью и детям до 12 лет.

Взаимодействие с ЛС других групп

Неизбирательные β_3 -адреностимуляторы рационально комбинировать с ЛС других групп, применяемыми для лечения бронхообструктивного синдрома. Однако при этом следует учитывать возможность усиления побочного действия комбинируемых ЛС.

Блокаторы М-холинорецепторов

К препаратам этой группы относятся ***атропин, платифиллин, ипратропиум бромид, окситропия бромид, тровентол*** и т.д.

В настоящее время в терапии бронхообструктивного синдрома все чаще находят применение ЛС, блокирующих холинореактивные структуры. Это связано с тем, что нарушение тонуса бронхиального дерева может быть связано с изменением активности парасимпатической нервной системы, при этом в легочной ткани происходит изменение соотношения числа β -адренорецепторов и

М-холинореактивных рецепторов таким образом, что число М-холинореактивных рецепторов увеличивается. Повышение активности парасимпатической нервной системы на фоне увеличения числа М-холинорецепторов в бронхах приводит к повышению тонуса бронхиального дерева и активности тучных клеток с последующей их дегрануляцией и выбросом медиаторов аллергии.

Проведенные в последнее время клинико-экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что гиперактивность парасимпатической нервной системы является важным звеном в патогенезе бронхообструктивного синдрома. Активация холинергических механизмов приводит к развитию воспаления в слизисто-подслизистом слое бронхиол и накоплению в них медиаторов аллергии и т.д., что приводит к гиперреактивности бронхиального дерева, сопровождающейся бронхоспазмом, отеком слизистой оболочки бронхиол и усилением секреции мокроты. В силу этого блокаторы М-холинореактивных структур оказались эффективными не только при ваготонической форме бронхиальной астмы (бронхиальная астма, протекающая на фоне брадикардии, гипергидроза — повышенного потоотделения, в том числе и ладоней, стойкого красного дефографиз и т.д.), но и при бронхообструктивном синдроме, возникающем вследствие гиперреактивности бронхов — бронхиальной астме физической нагрузки, холодовом бронхоспазме и т.д.

Cicimioii пролета unc'-ih группы ~M=xc\mui<xritiTiüi<~>i> ti-rponnit,
блокируя передачу импульсов с постганглионарных холинергических нервов на иннервируемые ими органы, вызывает расслабление гладкой мускулатуры радужной оболочки глаза, бронхов, ЖКТ, желчевыводящих путей, мочевого пузыря, селезенки, матки, т.е. оказывает системное спазмолитическое действие. Необходимо подчеркнуть, что атропин и другие М-холинолитики способствуют расширению только крупных и средних бронхов и практически не влияют на тонус бронхиол. Это обусловлено тем, что подавляющее большинство М-холинорецепторов расположено на слизистой оболочке крупных и средних бронхов. В мелких бронхах М-холинорецепторы представлены в незначительном количестве. Атропин вызывает тахикардию и, как следствие этого, повышение потребности сердца в кислороде, снижение давления в правом желудочке сердца и легочной артерии, облегчает проведение импульса по атриовентрикулярному узлу и повышает возбудимость миокарда. Помимо этого, атропин понижает секрецию бронхиальных и пищеварительных желез, пото- и слезоотделение. В силу такого широкого спектра фармакологической активности, атропин для лечения бронхообструктивного синдрома широко не применяется. Наиболее нежелательным побочным эффектом атропина при лечении бронхообструктивного синдрома является его способность резко понижать или полностью блокировать секрецию слюнных и бронхиальных желез, что влечет за собой сгущение мокроты и «высушивание» слизистой оболочки бронхов.

В настоящее время для лечения бронхообструктивного синдрома используют М-холинолитики последнего поколения: ипратро-пиум бромид, окстропия бромид, тровентол. Особенность их действия заключается в том, что они избирательно блокируют М₂-под-тип холинорецепторов, расположенных в гладкой мускулатуре бронхов, в результате чего препятствуют развитию бронхоспазма и избыточному образованию бронхиального секрета (на М₁- и М₃-подтипы холинорецепторов влияют мало). Препараты выпускаются в виде аэрозолей для местного применения. Попадая в виде аэрозоля на поверхность бронхов, препараты практически не всасываются и оказывают только местное М-холиноблокирующее действие. Системным действием практически не обладают. В результате взаимодействия М-холинорецепторов с молекулами препарата в гладкомышечных клетках бронхов уменьшается содержание цГМФ и они расширяются.

Основным показанием для применения М-холинолитиков является бронхообструктивный синдром, протекающий на фоне гиперреактивности парасимпатической нервной системы, т.е. при клинических признаках ваготонии: брадикардия, красный дермографизм и т.д. Помимо этого, М-холинолитики применяют при астме физического напряжения, а также бронхообструктивных состояниях, вызванных вдыханием холодного воздуха, пыли и т.д.

М-холинолитики целесообразно назначать на ночь ввиду того, что активность парасимпатической нервной системы в ночное время максимально повышается («царство вагуса»).

Фармакокинетика

Ипратропиум бромид. Препарат плохо растворяется в липидах и поэтому практически не всасывается ни с поверхности легких, ни в ЖКТ. Биодоступность при ингаляционном способе введения не превышает 10 %, что свидетельствует о том, что действие препарата носит местный характер, а его системные побочные эффекты минимальны. Действие препарата начинается через 5—25 мин после ингаляции и достигает максимального эффекта к 30—180 мин. Продолжительность действия — до 6—8 ч. Всосавшаяся часть препарата выводится с мочой и частично с желчью.

Побочное действие

Так как препарат практически не всасывается в системное циркуляторное русло, то отмечаются лишь местные побочные эффекты — сухость во рту, чувство першения в горле и т.д.

Необходимо отметить, что толерантность (привыкание) к М-холинолитикам, в отличие от (3-адреномиметиков, развивается медленно.

Противопоказания

Гиперчувствительность, закрытоугольная глаукома, беременность.

Взаимодействие с ЛС других групп

М-холинолитики местного действия целесообразно комбинировать с (3_2 -адреномиметиками и блокаторами H_1 -гистаминовых рецепторов, так как они являются фармакологическими синергистами.

Ингибиторы фосфодиэстеразы (метилксантины)

К препаратам этой группы относятся **кофеин, теофиллин**, водорастворимая лекарственная форма теофиллина — **эуфиллин**, пролонгированные формы теофиллина — **теобиолонг, дурофиллин ретард, теопэк, теотард** и др.

В медицинской практике лекарственные средства, содержащие кофеин, использовались очень давно. В 1858 г. впервые появилось сообщение о возможности применения кофе для лечения бронхиальной астмы, а в 1912 г. было выявлено бронходилатирующее действие кофеина. Позднее, в конце 40-х годов, синтезировали препарат теофиллин, уже более полувека широко применяющийся для лечения бронхообструктивного синдрома.

До последнего времени механизм действия теофиллина связывали с его способностью ингибировать активность фермента фосфодиэстеразы, который в физиологических условиях вызывает деградацию (разрушение) цАМФ. Подавление активности фосфодиэстеразы приводит к повышению в гладкомышечных клетках бронхов цАМФ и, как следствие этого, дилатации бронхов. Однако в последние годы представления о механизме действия теофиллина были значительно расширены. На современном этапе большинство исследователей считают, что эффект теофиллина реализуется на уровне пуринаргических рецепторов бронхов. На мембране гладкомышечных клеток бронхов выделены два подтипа P_1 -пуринаргических рецепторов: A_1 и A_2 . Стимуляция A_1 -пуринаргических рецепторов вызывает бронхоконстрикцию, а стимуляция A_2 -пуринаргических рецепторов сопровождается бронходилатацией. У пациентов с бронхообструктивным синдромом на мембране гладкомышечных клеток бронхов преобладают A_1 -пуринаргические рецепторы. Теофиллин вызывает увеличение числа A_2 -пуринаргических рецепторов и блокирует активность A_1 -пуринаргических рецепторов, что во многом и обуславливает его бронхолитическое действие.

Теофиллин обладает широким спектром фармакологической активности, устраняет бронхоспазм, вызывает стабилизацию мембран тучных клеток, что препятствует экзоцитозу медиаторов аллергии, уменьшает секрецию бронхиальных желез, улучшает сократительную способность «истощенной» диафрагмы, усиливает синтез катехоламинов корой надпочечников. Помимо этого, за счет системного расслабления сосудов понижает давление, в том числе и в малом круге кровообращения; снижает легочное сосудистое сопротивление; расширяет коронарные сосуды (возможно развитие феномена коронарного обкрадывания); оказывает мягкое ди-

уретическое действие путем увеличения почечного кровотока и снижения канальцевой реабсорбции воды; вызывает увеличение силы и частоты сердечных сокращений, повышая тем самым потребность сердца в кислороде; возбуждает дыхательный центр и улучшает функцию дыхательных мышц; улучшает вентиляцию легких.

Метилксантины для приема *per os* используют для **профилактики приступов** бронхиальной астмы. Вместе с тем, такие препараты, как теofilлин, дипрофиллин и близкие к ним ЛС не обладают длительным действием, поэтому для профилактики ночных приступов удушья не применяются. Для этих целей больным рекомендуют пролонгированные лекарственные формы теofilлина, например, теобилонг, теопэк, эуфилонг и многие другие.

Следует помнить, что теofilлин обладает крайне узкой терапевтической широтой, в силу чего достаточно велик риск развития побочных эффектов. Поэтому, назначая пациентам препараты теofilлина, нужно строго индивидуально подбирать дозы, а пациенты должны находиться под постоянным медицинским контролем.

Эуфиллин — это водорастворимая лекарственная форма теofilлина, используется для **купирования** приступов бронхиальной астмы и **лечения** астматического статуса. Следует помнить, что перед внутривенным введением ампулу эуфиллина целесообразно подогреть до температуры тела, а растворять препарат следует *только* в изотоническом растворе хлорида натрия, так как растворение эуфиллина в 5 %-м растворе глюкозы замедляет его биотрансформацию в печени и, следовательно, способствует его кумуляции в организме.

Фармакокинетика

Метилксантины хорошо всасываются в ЖКТ. Их биодоступность при приеме *per os* *колеблется* в пределах 90—100 %, максимальная концентрация в плазме крови достигается через 60—90 мин **и** поддерживается в течение 4—5 ч. Поэтому их назначают 4—6 раз в сутки (до еды). Препараты также можно использовать *per rectum* в виде ректальных свечей. При этом способе введения максимальная концентрация препаратов в крови достигается медленнее (через 3—4 ч).

Биодоступность пролонгированных лекарственных форм теofilлина колеблется в достаточно широких пределах и обусловлена особенностями их биофармацевтических свойств. Максимальная терапевтическая концентрация в плазме крови пролонгированных лекарственных форм теofilлина достигается в течение 3—6 ч и поддерживается на терапевтическом уровне в течение 12—24 ч **и** более.

При в/м введении 24 %-го раствора эуфиллина от 5 до 25 % препарата выпадает в осадок в месте инъекции. Кроме того, в/м инъекции болезненны. Поэтому целесообразнее использовать 2,4 %-е растворы эуфиллина для в/в введения.

Метилксантины метаболизируются в печени. Я элиминируются с желчью. Поэтому у пациентов с заболеваниями печени требуется тщательная коррекция дозы препаратов.

Необходимо помнить, что метилксантины имеют узкую терапевтическую широту, в силу чего дозу препарата для каждого конкретного больного требуется подбирать строго индивидуально, в противном случае высок риск развития побочных эффектов.

Побочное действие

При терапевтической концентрации препаратов в крови (в среднем 10—20 мкг/мл) развивается проходящий «кофеиноподобный» побочный эффект: головная боль, головокружение, сердцебиение, тошнота, тремор конечностей, нарушение сна.

При незначительном превышении терапевтической концентрации препаратов в плазме крови усиливаются частота и сила сердечных сокращений, также развивается тахикардия, резко возрастает потребность миокарда в кислороде.

При повышении концентрации препаратов в плазме крови выше 40 мкг/мл появляются признаки перевозбуждения ЦНС, проявляющиеся тошнотой, рвотой, нарушением сна, бредом, галлюцинациями, судорогами.

Вследствие увеличения проницаемости сосудистой стенки и понижения агрегационной способности тромбоцитов у пациентов могут развиваться кровавые рвота и понос. Также возможно развитие острой сердечной недостаточности с отеком легких. В этих случаях немедленно прекращают прием метилксантинов, в/в вводят агонист А₁- и А₂-аденозиновых рецепторов рибоксин, петлевой диуретик — фуросемид или этакриновую кислоту, назначают противосудорожные ЛС, например, фенobarбитал.

Противопоказания

Гиперчувствительность, в том числе и к другим производным ксантина (кофеин, теобромин, пентоксифиллин), геморрагический инсульт, кровоизлияния в сетчатку глаза, острый инфаркт миокарда, выраженный атеросклероз коронарных артерий, беременность, кормление грудью.

Взаимодействие с ЛС других групп

Не следует назначать метилксантины совместно с ингибиторами их метаболизма в печени (блокатором H₂-гистаминовых рецепторов циметидином, антибиотиком эритромицином, антагонистами ионов Ca⁺⁺, синтетическими противомикробными ЛС — фторхинолонами, противозачаточными ЛС для приема per os), так как при этом происходит существенное увеличение концентрации метилксантинов в плазме крови и возрастает риск реализации их побочных эффектов. Индукторы метаболизма (противосудорожные ЛС — дифенин, карбамазепин, фенobarбитал; антиби-

отик рифампицин; неселективный β_1 и β_2 -адреностимулятор изопротеренол), напротив, ускоряют метаболизм метилксантинов в печени и, следовательно, понижают их концентрацию в плазме крови, что требует коррекции дозы метилксантинов.

Нерационально совместное применение препаратов, содержащих литий и пиридоксин (витамин B_6) с метилксантинами, так как последние усиливают их метаболизм в печени.

Неизбирательные (β -адреноблокаторы уменьшают бронхолитическую активность метилксантинов, следовательно, комбинация также нерациональна.

Симпатомиметик эфедрин повышает токсичность теофиллина.

Противопоказано совместное применение метилксантинов и сердечных гликозидов ввиду возможности развития интоксикации сердечными гликозидами.

Рационально комбинировать метилксантины с селективными (β_2 -адреностимуляторами, так как это приводит к потенцированию их бронхолитического действия и позволяет использовать (β_2 -адреностимуляторы в меньших дозах.

8.3.3. Гормональные лекарственные средства, применяемые для лечения бронхообструктивного синдрома

Широко используются как ингаляционные, так и неингаляционные формы глюкокортикостероидов (гормоны, вырабатываемые корковым слоем надпочечников и регулирующие углеводный и белковый обмен организма, обладающие мощным противовоспалительным и стресс-протективным действием).

К ингаляционным лекарственным средствам относятся *беклометазон, будесонид, флунизол* и др., к неингаляционным — *гидрокортизон, дексаметазон, преднизолон, триамцинолон* и др. Глюкокортикостероиды занимают особое место в терапии бронхообструктивного синдрома. Препараты этой группы оказывают многофакторное действие практически на все звенья патогенеза бронхообструктивного синдрома. Поэтому они могут использоваться как для заместительной, так и для патогенетической терапии этого заболевания.

Целью заместительной терапии является восполнение дефицита глюкокортикостероидов, развившегося в результате первичной или вторичной недостаточности надпочечников. При этом заместительная терапия должна проводиться таким образом, чтобы моделировать физиологический ритм секреции гормонов. Как правило, для этой цели используются низкие дозы глюкокортикостероидов.

Для патогенетической терапии бронхообструктивного синдрома дозы глюкокортикостероидов выше, чем при проведении заместительной терапии. Однако в силу очень широкого спектра фармакологической активности глюкокортикостероидов, необходимо с самого начала их применения использовать дозы препара-

тов, адекватные тяжести заболевания и после достижения терапевтического эффекта их необходимо ступенчато понижать, чтобы избежать реализации побочных эффектов препаратов.

Механизмы действия глюкокортикостероидов, обуславливающих их высокую эффективность при бронхообструктивном синдроме, до настоящего времени полностью не выяснены. Вместе с тем иммунодепрессивный и противовоспалительный эффекты глюкокортикостероидов связывают с их способностью:

- понижать гиперреактивность бронхов;
- ингибировать активность фермента фосфодиэстеразы и способствовать накоплению в гладкомышечных клетках бронхов цАМФ;
- уменьшать тахифилаксию (пониженную чувствительность) β_2 -адренорецепторов бронхов к агонистам и повышать интенсивность их действия;
- увеличивать количество (β_2 -адренорецепторов и повышать синтез цАМФ в ответ на их стимуляцию;
- нормализовать соотношение подтипов A_1 - и A_2 -пуринаргических рецепторов на мембранах гладкомышечных клеток бронхов;
- вызывать вазоконстрикцию и уменьшать проницаемость сосудов бронхов, расположенных в очаге воспаления;
- подавлять продукцию простагландинов тучными клетками, что влечет за собой уменьшение выработки слизи в бронхах;
- препятствовать миграции нейтрофилов и эозинофилов из внутрисосудистого русла в очаг воспаления;
- угнетать реакции отсроченной гиперчувствительности за счет подавления активности клеток-киллеров (Т-лимфоцитов).

Такое многофакторное воздействие глюкокортикостероидов на патогенез бронхообструктивного синдрома позволяет рассматривать их как одни из самых эффективных ЛС для лечения этой патологии. Вместе с тем, необходимо еще раз подчеркнуть, что применение этих препаратов, особенно длительная терапия глюкокортикостероидами, сопровождается развитием тяжелых системных осложнений (угнетение функции коры надпочечников; остеопороз и, как следствие этого, спонтанные переломы костей; развитие синдрома Иценко-Кушинга и др.). В силу этого, глюкокортикостероиды для лечения бронхообструктивного синдрома следует применять только в тех случаях, когда другие фармакотерапевтические методы лечения оказались неэффективными.

Глюкокортикостероиды являются препаратами выбора при лечении бронхообструктивного синдрома и в зависимости от лекарственной формы применяются как для купирования острого приступа удушья, так и для *длительной профилактической терапии*.

Глюкокортикостероиды для *парентерального применения* используют для купирования приступа бронхиальной астмы и являются *базисными средствами для лечения астматического статуса*. Обычно для этой цели используют преднизолон и гидрокортизон в/в (см. далее стр. 315, 316).

Глюкокортикостероиды для приема per os (гидрокортизон, преднизолон, триамцинолон и др.) обладают широким спектром фармакологической активности. Пациентам с бронхообструктивным синдромом их назначают в тех случаях, когда другие виды патогенетической терапии неэффективны, т.е. при тяжелых формах течения заболевания. При назначении глюкокортикостероидов необходимо полностью отдавать себе отчет в том, что при систематическом приеме глюкокортикостероидов, особенно длительном, всегда реализуются их побочные эффекты. Отсюда и основная задача медицинского работника: достичь максимального эффекта от применения глюкокортикостероидов, используя их в минимальных дозах.

Начиная с 60-х годов для лечения бронхообструктивного синдрома в клинике стали с успехом использовать ингаляционные формы глюкокортикостероидов (беклометазон, беклофорт, флунизолид и др.). Преимущество этой лекарственной формы заключается в том, что глюкокортикостероиды применяются местно (распыляются по поверхности легких), плохо всасываются и, следовательно, оказывают минимальное побочное действие. Ингаляционные глюкокортикостероиды не дают быстрого терапевтического эффекта, и поэтому их используют **только для лечения хронического бронхообструктивного синдрома.**

Ингаляционные лекарственные формы глюкокортикостероидов назначают самостоятельно в тех случаях, когда нет выраженного нарушения бронхиальной проходимости. При выраженном бронхоспазме перед ингаляцией глюкокортикостероидов (за 5—7 мин) производят ингаляцию селективных β_2 -адреностимуляторов короткого действия.

Фармакокинетика

Глюкокортикостероиды при применении per os являются препаратами системного действия. Глюкокортикостероиды при приеме per os хорошо всасываются в ЖКТ и легко проникают через гистогематические барьеры, в том числе и гематоэнцефалический барьер. Исключение составляют синтетические глюкокортикостероиды, имеющие в составе своей молекулы атомы фтора (бетаметазон, дексаметазон и триамцинолон), которые в значительно меньшей степени проникают через гистогематические барьеры.

Гидрокортизон (естественный глюкокортикостероид). Хорошо всасывается в ЖКТ. При приеме per os: биодоступность — 80—90 %. Максимальная концентрация в плазме крови достигается к 60-й минуте и поддерживается на терапевтическом уровне в течение 4—6 ч. Поэтому per os препарат обычно назначают 4 раза в сутки. При в/м введении абсорбция препарата происходит медленнее и терапевтическая концентрация в плазме крови создается через 24—48 ч. При внутрисуставном введении терапевтический эффект раз-

живается медленно (6—24 ч) и продолжается от нескольких дней до нескольких недель.

Хорошо связывается с белками плазмы крови — 90—95 %. Метаболизируется в печени, выделяется с мочой.

Преднизолон (синтетический глюкокортикостероид). Хорошо всасывается в ЖКТ. При приеме *per os* биодоступность — 95—100 %. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1—2 ч и поддерживается на терапевтическом уровне в течение 4—6 ч. Метаболизируется в печени, выводится с мочой.

Триамцинолон (синтетический глюкокортикостероид). Всасывается в ЖКТ. При приеме *per os* биодоступность составляет 20—30 %. Максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 1—2 ч и поддерживается на терапевтическом уровне 24 ч и более. Препарат принимают 1 раз в сутки. При в/м введении максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается через 24—48 ч и поддерживается в течение 1—6 недель. Метаболизируется в печени, выводится с мочой.

Беклометазона дипропионат. При использовании аэрозолей глюкокортикостероиды оказывают местное действие (распыляются по поверхности легких). Не более 10—20 % препарата достигает легочной поверхности. Однако при этом концентрация препарата в легочной ткани в 10 раз превышает концентрацию при пероральном приеме. Максимальная концентрация препарата в легочной ткани достигается через 5 мин.

Продолжительность действия препарата на специфические рецепторы легочной ткани — 4—8 ч. В легочной ткани беклометазона дипропионат метаболизируется до беклометазона монопропионата, который обладает более выраженным противовоспалительным действием.

Биодоступность беклометазона дипропионата, попавшего в ЖКТ, не превышает 15 %, поэтому его системные эффекты незначительны. Всосавшийся препарат подвергается метаболизму в печени и экскретируется с желчью и мочой.

Кратность приема аэрозоля (1—2 дозы) — 2—4 раза в сутки.

Будесонид. При ингаляции аэрозоли до 25 % препарата достигает легочной поверхности. Однако его концентрация в легочной ткани более чем в 10 раз превышает таковую при приеме *per os*. Продолжительность действия на специфические рецепторы легочной ткани — 6—10 ч.

Биодоступность всосавшегося в ЖКТ препарата составляет 10 %, а его биодоступность из легочной ткани — 28 %. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 15—45 мин. Попав в легкие, 75 % ингалируемой дозы абсорбируется в системный кровоток. Связывание с белками плазмы крови — 88 %. Попавший в кровь препарат почти полностью (до 90 %) разрушается в печени. Выводится, в основном, с мочой в неактивном виде.

Кратность приема аэрозоля (1—4 дозы) — 2 раза в сутки.

Побочное действие

При применении ингаляционных форм глюкокортикостероидов действие, как правило, местное:

кашель, чувство першения в горле, осиплость;

кандидоз ротовой полости (лечение: противогрибковые антибиотики, например, нистатин);

розовые угри на лице, аллергические явления со стороны кожи век, носа (профилактика: протирать лицо водой после ингаляции);

обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

При длительном применении возможно развитие системных побочных эффектов:

со стороны ЖКТ: ulcerогенное действие (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, реже — толстой кишки), желудочные кровотечения, перфорация желудка и кишечника, панкреатит;

со стороны эндокринной системы: подавление гипоталамо-питуитрионадпочечниковой системы; вторичная аменорея; стероидный диабет; у детей — прекращение роста;

со стороны сердечно-сосудистой системы: развитие артериальной гипертензии, задержка ионов Na^+ и воды в организме, сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца;

со стороны ЦНС: психические расстройства, повышение внутричерепного давления, псевдоопухли мозга, судорожные припадки;

со стороны костно-мышечной системы: стероидная миопатия, остеопороз, компрессионные переломы позвоночника, асептический некроз головок плечевых и бедренных костей, патологические переломы;

метаболические расстройства: гипокалиемия, гипокалиемический ацидоз, гиперлипидемия, развитие ожирения, отрицательный азотистый баланс;

офтальмологические расстройства: экзофтальм, глаукома, задняя субкапсулярная катаракта;

иммунные расстройства: иммунодепрессия (повышение чувствительности к бактериальным, паразитарным и вирусным инфекциям, замедление регенерации);

дерматологические расстройства: атрофия подкожных тканей, истончение и хрупкость кожи, петехии (подкожные капиллярные кровоизлияния), экхимозы (обширные подкожные или подслизистые кровоизлияния). /

Противопоказания

• *Для системного применения:* повышенная чувствительность к препаратам, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в

фазе обострения, остеопороз, болезнь Иценко-Кушинга, склонность к тромбозам, почечная недостаточность, тяжелая артериальная гипертония, системные микозы, вирусные инфекции, период вакцинации, активная форма туберкулеза, продуктивная симптоматика при психических заболеваниях, беременность, лактация.

- *Для ингаляционного применения:* гиперчувствительность, активная форма туберкулеза легких, грибковые инфекции органов дыхания, беременность, лактация (на время лечения следует приостановить грудное вскармливание).

Взаимодействие с ЛС других групп

Комбинации глюкокортикостероидов нерациональны со снотворными ЛС группы барбитуратов, противосудорожными ЛС, антигистаминными ЛС, кардиотоником дигитоксигеном, антибиотиками — левомецетином и изоксазолпенициллинами, так как ускоряется их биотрансформация в печени. Вместе с тем, фенобарбитал и противосудорожное ЛС дифенин, антибиотик рифампицин ускоряют биотрансформацию в печени глюкокортикостероидов. Комбинации с нестероидными противовоспалительными ЛС опасны в плане усиления язвостроительного действия и возможности развития желудочно-кишечных кровотечений. Кроме того, комбинации с парацетамолом могут усилить гепатотоксичность. Комбинации с ЛС из группы непрямых антикоагулянтов (неодикумарин, синкумар, фенилин и др.) опасны из-за возможности усиления геморрагии. Комбинации с противодиабетическими ЛС, применяемыми per os (букарбан, глибекламид, глиформин и др.), опасны в плане развития гипогликемии.

Опасны комбинации глюкокортикостероидов с сердечными гликозидами ввиду возможности развития гипокалиемии и, тем самым, усиления побочного действия последних. Также, чтобы избежать развития гипокалиемии, нежелательны комбинации с калийнесберегающими мочегонными ЛС (тиазидные диуретики, петлевые диуретики и т.д.).

При совместном назначении глюкокортикостероидов и антибиотика амфотерицина В возможно развитие сердечной недостаточности вследствие дилатации камер сердца.

При комбинированном применении глюкокортикостероидов и анаболических стероидов усиливается гидрофильность тканей.

Глюкокортикостероиды нельзя смешивать в одном шприце с антикоагулянтом прямого действия гепарином ввиду образования осадка.

Целесообразно при лечении бронхообструктивного синдрома комбинировать глюкокортикостероиды с селективными (β_2 -адреностимуляторами, метилксантинами, М-холинолитиками для ингаляционного приема и ЛС, подавляющими высвобождение гистамина и других медиаторов аллергии).

8.3.4. Антигистаминные лекарственные средства (блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов)

Гистамин представляет собой биологически активный амин, т.е. вещество, содержащее в составе своей молекулы аминогруппу (NH_2). Гистамин синтезируется во многих тканях организма и, высвобождаясь из них, действует, как правило, местно. В силу этого гистамин, а также серотонин, простагландины, лейкотриены, относят к так называемой группе *аутокаидов* (дословный перевод — «самоизвлекающиеся») или местных гормонов.

Основная часть гистамина локализована в гранулах тучных клеток (до 90 %) и базофилах (около 10 %), где он находится в неактивной форме. Кроме того, гистамин локализуется в парасимпатических окончаниях гистаминергических нейронов ЦНС, где выполняет роль нейромедиатора. Тучные клетки в своем большинстве локализованы в местах потенциального повреждения тканей — слизистая оболочка носа, рта, внутренние поверхности организма, интима кровеносных сосудов, особенно в месте их сдвигания и бифуркации, альвеолы и т.д.

Биологически активный гистамин высвобождается из тучных клеток или базофилов в ответ на реакцию антиген-антитело при различных патологических состояниях (шок, гипоксия, травма и т.д.) или при аллергических состояниях, вызванных химическими, биологическими веществами, а также ЛС. Выделившаяся активная форма гистамина взаимодействует с гистаминовыми (H) рецепторами.

В настоящее время выделяют три типа H (гистаминовых) рецепторов: H₁-гистаминовые рецепторы, расположенные в гладких мышцах, эндотелии сосудов, мозге; H₂-гистаминовые рецепторы, локализованные в основном в слизистой оболочке желудка, а также сердечной мышце и на мембранах тучных клеток; H₃-гистаминовые рецепторы, находящиеся в основном на пре-синаптических мембранах в ЦНС.

Стимуляция гистаминовых H₁-рецепторов способствует накоплению внутри гладкомышечных клеток, в том числе и клеток бронхального дерева, свободных ионов Ca^{++} , в результате чего происходит сокращение гладкой мускулатуры бронхов. Гистамин, повышая проницаемость сосудов микроциркуляторного русла, способствует «раздвижению» стенок эндотелия, в результате чего увеличивается проникновение (транссудация) жидкости из кровеносного русла в ткани, что влечет за собой, с одной стороны, развитие отека тканей, а с другой стороны, уменьшение объема циркулирующей жидкости и ухудшение кровоснабжения органов и тканей организма. Стимуляция гистаминовых рецепторов кожи вызывает чувство жжения, зуд и боль. На сердечную мышцу гистамин оказывает разнонаправленное действие: стимуляция H₂-гистаминовых рецепторов гистамином может понизить сократимость

миокарда предсердий, а стимуляция H₂-гистаминовых рецепторов миокарда желудочков может вызвать усиление сократимости и вызвать тахикардию.

Стимуляция H₂-гистаминовых рецепторов, расположенных на париетальных клетках желудка, увеличивает секрецию соляной кислоты (см. разд. «Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов» — стр. 321).

Способность гистамина вызывать спазм бронхиального дерева послужила основой для использования блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов в комплексной терапии бронхообструктивного синдрома.

Антигистаминные ЛС или блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов подразделяются на препараты I и II поколения.

К антигистаминным ЛС I поколения относятся *димедрол*, *супрастин*, *пипольфен*, *тавегил* и др., а к препаратам II поколения — *лоратадин*, *астемизол*, *акривастин*, *терфенадин* и др. Антигистаминные ЛС II поколения отличаются большей продолжительностью действия и высокой селективностью (избирательностью) действия в отношении H₁-гистаминовых рецепторов.

В основе механизма действия антигистаминных ЛС лежит их способность блокировать H₁-гистаминовые рецепторы, в результате чего эти препараты препятствуют развитию вызываемого гистамином бронхоспазма и дилатации сосудистого русла, уменьшают проницаемость стенок сосудов, снижают кожный зуд и т.д. Помимо этого антигистаминные ЛС I поколения обладают следующими свойствами: *димедрол* — М-холинолитической активностью, седативным и местноанестезирующим действием; *пипольфен* — α-адреноблокирующей и М-холинолитической активностью, седативным и местноанестезирующим действием (наличие в спектре фармакологической активности пипольфена α-адреноблокирующего действия может вызвать снижение АД, особенно при в/в введении); *тавегил*, *супрастин* — М-холинолитической активностью и седативным действием.

Антигистаминные ЛС II поколения (*астемизол*, *лоратадин*, *терфенадин* и др.), помимо блокады H₁-гистаминовых рецепторов, обладают определенной бронходилатирующей активностью.

Основным показанием к применению антигистаминных ЛС являются такие аллергические заболевания, как сезонный и круглогодичный аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, крапивница, отек Квинке, сывороточная болезнь, поллинозы (аллергические заболевания, вызываемые пылью растений — сеновая лихорадка, насморк сеной, пылевая аллергия), аллергические реакции на укусы насекомых и т.д. Кроме того, антигистаминные ЛС применяют для лечения аллергических ринитов, конъюнктивитов, дерматитов, сопутствующих атопической бронхиальной астме.

Самостоятельного значения в терапии бронхообструктивного синдрома антигистаминные ЛС не имеют, а применяются лишь в

комплексной терапии в тех ситуациях, когда имеются признаки гиперактивности гистамина, например при гиперрегической кожной пробе с гистамином.

Пипольфен обладает выраженным центральным действием, в силу чего используется в качестве снотворного ЛС, при лечении синдрома Меньера, хореи и ряда других заболеваний ЦНС, сопровождающихся повышенной проницаемостью сосудов, а также для профилактики укачивания.

Фармакокинетика

Антигистаминные ЛС I поколения

Хорошо всасываются в ЖКТ. При приеме per os: биодоступность колеблется в пределах 35—45 %; начало действия — через 20—40 мин, максимальный эффект — через 2—4 ч, продолжительность действия димедрола — 3—5 ч, пипольфена — до 10—12 ч, супрастина — 4—6 ч, тавегила — 8—12 ч. Препараты I поколения хорошо проникают через гистогематические барьеры, в том числе и через гематоэнцефалический барьер, и блокируют центральные гистаминовые рецепторы, что выражается седативным эффектом. Помимо ткани головного мозга препараты накапливаются в ткани легких, почках, печени, мышцах. Связь с белками плазмы крови — до 90 %. ЛС этой группы метаболизируются в печени, поэтому при заболевании печени требуется коррекция дозы препаратов. Антигистаминные ЛС I поколения обладают способностью вызывать индукцию микросомальных ферментов печени. Выводятся в виде метаболитов с желчью и мочой.

Антигистаминные ЛС II поколения

Астемизол. Хорошо всасывается в ЖКТ. Биодоступность при приеме per os — более 90 % (при совместном приеме с пищей снижается до 60 %); максимальная концентрация в плазме крови достигается через 30—60 мин и поддерживается на терапевтическом уровне более 24 ч. Препарат прочно связывается с белками плазмы крови и затем медленно высвобождается. Период полувыведения составляет 5—7 дней. Эффективность астемизола в первые дни лечения невысока и достигает максимума к 10—12 дню. Продолжительность действия препарата обусловлена его необратимым связыванием с H₁-гистаминовыми рецепторами. Через гематоэнцефалический барьер не проникает. Метаболизируется в печени. Выводится с желчью.

Акривастин. Хорошо всасывается в ЖКТ. При приеме per os: биодоступность — более 90 %; максимальная концентрация в плазме крови достигается через 90—100 мин и поддерживается на терапевтическом уровне в течение 8—12 ч. Через гематоэнцефалический барьер проникает плохо. Выводится из организма, в основном, в неизмененном виде с мочой (до 90 %) и желчью (10—15 %).

Лоратадин. Хорошо всасывается в ЖКТ. При приеме per os: биодоступность — более 90 %; начало действия — через 30—60 мин, максимальный эффект — через 8—12 ч, продолжительность действия более 24 ч. Связь с белками плазмы крови — до 97 %. Через гематоэнцефалический барьер практически не проникает. Метаболизируется в печени. Выводится с мочой и желчью.

Терфенадин. Хорошо всасывается в ЖКТ (то 10 %), однако системная биодоступность низкая, так как до 99 % препарата метаболизируется уже при первом прохождении через печень. При приеме per os: начало действия — через 1—2 ч, максимальный эффект — через 3—4 ч, продолжительность действия — до 12 ч. Через гематоэнцефалический барьер практически не проникает. Связь с белками плазмы крови — 97 %. Метаболитизируется в печени. Выводится с желчью (60 %) и мочой (40 %).

Побочное действие

Антигистаминные ЛС I поколения

Кратковременное онемение слизистых оболочек полости рта, сонливость, слабость, снижение внимания, нарушение координации движений, дезориентация, повышенная возбудимость (у детей). Редко — головная боль, головокружение. При приеме препаратов, обладающих М-холинолитической активностью (димедрол, пипольфен и др.) — сухость во рту, носу, глотке, сгущение бронхиального секрета, запоры, затрудненное мочеиспускание. При в/в введении пипольфена — снижение АД, ортостатическая гипотензия. Супрастин может вызвать раздражение слизистой оболочки желудка.

Антигистаминные ЛС II поколения

Головная боль, головокружение, слабость, нарушение сна, диспепсические явления (тошнота, рвота), сухость слизистых, повышение аппетита. Терфенадин вызывает нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (удлинение интервала QT, желудочковая тахикардия, гипотензия, обмороки).

Противопоказания

Гиперчувствительность. Антигистаминные ЛС I поколения в силу выраженного седативного эффекта не следует назначать пациентам, чья профессиональная деятельность требует повышенного внимания и быстроты реакции (например, водители автотранспорта, операторы ЭВМ и т.д.).

Препараты, обладающие М-холинолитической активностью, противопоказаны пациентам, страдающим глаукомой и аденомой предстательной железы.

Супрастин противопоказан при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Активастин противопоказан при выраженной артериальной гипертензии, терфенадин — при гипокалиемии и удлинении интервала QT на ЭКГ.

При беременности и лактации противопоказаны супрастин, терфенадин, пипольфен, астемизол, активастин, лоратадин.

Не назначают: супрастин — детям до 1 мес, пипольфен и астемизол — до 2 лет, активастин — до 12 лет.

Взаимодействие с ЛС других групп

Антигистаминные ЛС I поколения усиливают действие наркотических анальгетиков, транквилизаторов (гидазепам, диазепам, мезепам, феназепам и др.), снотворных ЛС (барбитал, фенобарбитал, этаминал натрия и др.), нейролептиков (аминазин, модитен, тизерцин и др.) и других лекарственных средств, угнетающих ЦНС. Этот эффект антигистаминных ЛС используют при подготовке пациентов к хирургическим операциям (премедикации).

Антигистаминные ЛС, являясь индукторами ферментов печени, снижают эффективность антикоагулянтов непрямого действия (неодикумарин, синкумар, фенилин и др.), глюкокортикостероидов (гидрокортизон, преднизолон, триамцинолон и др.), нестероидного противовоспалительного ЛС бутадиона.

Комбинацию пипольфена с трициклическим антидепрессантом амитриптилином используют в клинике для усиления анальгетического действия амитриптилина.

Астемизол, терфенадин, лоратадин не следует комбинировать с антибиотиками-макролидами (эритромицин, кларитромицин и др.), блокатором H₂-гистаминовых рецепторов циметидином, противогрибковым препаратом кетоконазолом, так как эти ЛС замедляют биотрансформацию антигистаминных ЛС в печени и, следовательно, повышают их концентрацию в плазме крови. Кроме того, противогрибковые ЛС интраконазол, флуконазол, миконазол повышают токсичность этих антигистаминных ЛС.

При комбинации антигистаминных ЛС I поколения, являющихся слабыми основаниями, с ЛС, закисляющими мочу (например, ацетилсалициловая кислота, витамин С и др.), ускоряется выведение антигистаминных ЛС из организма, а при комбинации с ЛС, защелачивающими мочу (например, гидрокарбонатом натрия), напротив, их выведение из организма замедляется.

8.4. Тактика фармакотерапии бронхиальной астмы

Выбор лекарственных средств для фармакотерапии определяется тяжестью течения бронхиальной астмы (см. стр. 285, 286).

Легкое эпизодическое течение заболевания. В начальной стадии заболевания фармакотерапия направлена прежде всего на предотвращение приступов удушья, для чего, как правило, используют

кромоглициевую кислоту (интал). Препарат назначают в период обострения болезни или в тех случаях, когда ожидается повышение физической нагрузки или возможно взаимодействие с аллергеном (например, весной — с пылью растений). Кромоглициевая кислота может быть заменена на недокромил натрия (тайлед). Для купирования приступов удушья используют ингаляции селективных (β_2 -адреностимуляторов короткого действия, например, сальбутамола или фенотерола).

Медицинскому работнику необходимо проинформировать пациента о правилах пользования ингалятором, так как неправильное его использование может быть во многих случаях основной причиной неэффективности фармакотерапии. При назначении бронходилататоров в ингаляционной лекарственной форме пациенту необходимо подробно объяснить обязательность выполнения следующих этапов:

- энергично встряхнуть ингалятор;

- сделать ровный неторопливый выдох;

- поднести баллончик к открытому рту и одновременно с началом вдоха нажать на клапан баллончика (при этом мундштук ингалятора должен находиться на расстоянии 2—4 см от ротовой полости);

- вдох во время распыления препарата должен быть медленным и глубоким;

- после прекращения ингаляции препарата, в конце вдоха, следует задержать дыхание на 7—15 с, а выдох произвести через нос;

- максимальное количество доз за одну ингаляцию не более 2. В случае отсутствия эффекта в течение 5 мин возможна повторная ингаляция препарата.

Необходимо помнить, что только строго последовательное выполнение этапов ингаляции любого бронхолитического препарата обеспечивает максимальную эффективность проводимого лечения.

Легкое персистирующее течение. В тех случаях, когда пациент более 2—3 раз в неделю прибегает к использованию ингаляторов для купирования приступа удушья, есть все основания считать, что болезнь прогрессирует и перешла во вторую стадию — легкое персистирующее течение. Лечение этой стадии заболевания начинается с перехода на постоянный прием ЛС, тормозящих высвобождение гистамина и других медиаторов аллергии и воспаления. Для лечения пациентов с атопической формой бронхиальной астмы, протекающей без сопутствующих аллергических состояний (аллергический конъюнктивит, дерматит, ринит и т.д.), обычно используют кромоглициевую кислоту, тогда как для лечения пациентов, у которых атопическая бронхиальная астма протекает с сопутствующими аллергическими проявлениями (аллергические реакции со стороны глаз, носа, кожи и т.д.), рационально ис-

пользовать не кромоглициевую кислоту, а кетотифен. Это связано с тем, что кетотифен, в отличие от кромоглициевой кислоты, всасывается из легких в кровь и оказывает не местное, а системное противоаллергическое действие. Для лечения пациентов, страдающих неаллергической формой бронхиальной астмы, наиболее эффективен недокромил натрия. Следует помнить, что стабильный положительный эффект от использования ЛС этой группы начинается не ранее, чем через 1 месяц от момента начала их систематического применения. В более ранние сроки от момента начала лечения трудно объективно оценить эффективность ЛС.

Для купирования приступов на этом этапе заболевания следует использовать селективные (β_2 -адреностимуляторы короткого действия в ингаляционной лекарственной форме. Частота применения препаратов этой группы 3—4 раза в сутки. Чаше проводить ингаляции β_2 -адреностимуляторов не следует ввиду того, что это может привести к ухудшению состояния больного.

Для лечения пациентов пожилого и старческого возраста при наличии сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также пациентов, у которых применение β -адреностимуляторов сопровождается выраженной тахикардией, возможна замена β -адреностимулятора на М-холинолитик ипратропиум бромид (атровент). Однако следует учитывать, что эффект ипратропия бромида развивается достаточно медленно (начало действия — через 5—25 мин, максимальный эффект — через 30—180 мин, в среднем через 90 мин). Для купирования приступа у этой категории пациентов возможно использование комбинированного ингаляционного препарата беродуал. Одна доза беродуала содержит в 4 раза меньшую дозу β -адреностимулятора фенотерола (0,05 мг) и стандартную дозу ипратропия бромида (0,25 мг).

В случае неэффективности данной фармакотерапии возможно назначение пациенту ингаляции глюкокортикоидов в малых дозах, например, беклометазона по 200—400 мкг/сутки. Обычно комбинируют ингаляции глюкокортикостероидов и ЛС, тормозящие высвобождение гистамина и других «медиаторов» аллергии и воспаления. В целях предотвращения ночных приступов бронхиальной астмы, а также уменьшения дозы глюкокортикостероидов, на этой стадии заболевания допустимо назначение ингибиторов фосфодиэстеразы длительного действия, например, теобифолонга.

Среднетяжелое течение заболевания. В случае перехода бронхиальной астмы в эту стадию фармакотерапию, как правило, начинают с назначения максимально допустимых суточных доз ЛС, тормозящих высвобождение гистамина и других медиаторов аллергии и воспаления, комбинируя их с ингаляционными формами глюкокортикостероидов, например, беклометазона в дозе 200—800 мкг/сут. В исключительных случаях дозу глюкокортикостероидов можно увеличить до 1000 мкг/сут и более, но только при постоянном медицинском контроле состояния больного.

Параллельно с этой комбинацией возможно использование (β_2 -адреностимуляторов пролонгированного действия и пролонгированных ингибиторов фосфодиэстеразы. Пролонгированные (β_2 -адреностимуляторы можно назначать как в виде ингаляции (формотерол), так и в виде пероральных лекарственных форм (кленбутерол).

В настоящее время считают, что для профилактики ночных приступов удушья предпочтительнее использовать пролонгированные лекарственные формы ингибиторов фосфодиэстеразы. Однако следует учитывать, что этой группе препаратов присуще большое количество побочных эффектов, в том числе и способность нарушать психофизиологические характеристики сна. Альтернативным способом профилактики и лечения ночных приступов удушья является применение М-холинолитиков (ипратропиум бромид).

Приступы удушья обычно купируют ингаляцией (β_2 -адреностимуляторов короткого действия, однако их можно применять не чаще 3—4 раз в сутки. Иногда (β_2 -адреностимуляторы короткого действия используют вне приступов, за 5—7 мин до применения ингаляционных глюкокортикостероидов с целью более полного и равномерного распределения их по всей легочной поверхности.

Тяжелое течение заболевания. Фармакотерапия бронхиальной астмы тяжелого течения включает в себя комбинированное назначение ЛС различных фармакологических групп, что позволяет одновременно воздействовать на разные звенья патогенеза этого патологического процесса. У этой группы больных применяют высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (800—1000 мкг/сут и более). Следует помнить, что лечение ингаляционными глюкокортикостероидами в дозе выше 1000 мкг/сут проводится только под постоянным медицинским контролем. При недостаточном эффекте от ингаляционных глюкокортикостероидов переходят на их пероральные формы, например, триамциналон. Дозу перорального глюкокортикостероида **подбирают строго индивидуально**. Иногда для уменьшения дозы пероральных глюкокортикостероидов их прием сочетают с приемом кромоглициевой кислоты или недокромила натрия.

Параллельно с этим для профилактики ночных приступов удушья назначают пролонгированные лекарственные формы (β_2 -адреностимуляторов, ингибиторов фосфодиэстеразы или М-холиноблокаторов. Конкретный препарат и схему применения подбирают индивидуально в зависимости от эффективности и его переносимости. В ряде случаев для купирования ночных приступов удушья используют ингаляции глюкокортикостероидов, а дневных — β_2 -адреностимуляторы короткого действия, но не чаще 3—4 раз в сутки.

При лечении пациентов, страдающих бронхиальной астмой, вне зависимости от ее формы и тяжести клинического течения, необходимо учитывать возможность присоединения и/или обострения инфекционного процесса в легких. Поэтому при подозрении

на присоединение бактериальной инфекции помимо адекватной патогенетической терапии следует немедленно ставить вопрос о проведении полномасштабного антибактериального лечения.

8.5. Тактика фармакотерапии астматического статуса

Наиболее тяжелым осложнением приступа бронхиальной астмы является *астматический статус*, когда развивается стойкая блокада (β_2 -адренорецепторов катехоламинами или продуктами их метаболизма, что влечет за собой развитие резистентности к (β_2 -адреностимуляторам и прогрессирующее нарушение бронхиальной проходимости вплоть до развития гипоксемической комы.

В основе патогенеза астматического статуса лежит не бронхоспазм, а выраженный отек слизистой оболочки бронхов, сопровождающийся закупоркой их просвета трудноотделяемой вязкой мокротой. Прогрессирующее сужение просвета бронхиального дерева вызывает развитие гипоксемии (уменьшение содержания в крови кислорода) и гиперкапнии (повышение содержания в крови углекислоты) и, как следствие этого, развитие метаболического ацидоза. Помимо этого, гипоксемия приводит к увеличению давления в системе малого круга кровообращения и, как следствие этого, правожелудочковой недостаточности, а гиперкапния способствует рефлекторному расширению сосудов головного мозга, повышению внутричерепного давления, что клинически проявляется спутанностью сознания, сонливостью, судорогами и, в конечном итоге, коматозным состоянием.

Параллельно с этим, вследствие гипервентиляции, увеличивается объем работы дыхательной мускулатуры, стимулируя потоотделение, что приводит к дегидратации, которая, в свою очередь, еще больше увеличивает вязкость мокроты и ухудшает реологические характеристики крови.

Следует помнить, что основанием для постановки диагноза «астматический статус» служит не длительность и интенсивность приступа удушья, а отсутствие терапевтического эффекта на прием (β_2 -адреностимуляторов).

В течение астматического статуса выделяют три стадии:

I стадия — *стадия отсутствия вентиляционных расстройств* (стадия компенсации); характеризуется нарастающим приступом удушья, не поддающимся лечению (β_2 -адреностимуляторами и резким уменьшением количества отделяемой мокроты. Газовый состав крови, как правило, не отличается от нормы (pO_2 артериальной крови — 60—70 мм рт. ст., pCO_2 артериальной крови — 35—45 мм рт. ст.).

II стадия — *стадия прогрессирующего нарастания вентиляционных нарушений* (стадия декомпенсации). Эта стадия астматического статуса характеризуется прогрессирующей обструкцией бронхиального дерева и появлением неventилируемых участков вследствие

закупорки бронхов мокротой. Поэтому эту стадию астматического статуса называют еще стадия «*немного легкого*». Газовый состав крови изменяется: уменьшается pO_2 артериальной крови до 50—60 мм рт. ст. и развивается гиперкапния — pCO_2 артериальной крови 50—70 мм рт. ст.

III стадия — стадия *гиперкапнической комы*. Эта стадия астматического статуса характеризуется утратой контакта с пациентом и появлением симптомов, свидетельствующих о тяжелых церебральных нарушениях. Газовый состав крови: выраженная гипоксемия — pO_2 артериальной крови 40—55 мм рт. ст. и гиперкапния — pCO_2 артериальной крови 80—90 мм рт. ст.

Фармакотерапию любой стадии астматического статуса всегда начинают с в/в введения высоких доз глюкокортикостероидов. Следует подчеркнуть, что пациентам, находящимся в астматическом статусе, глюкокортикостероиды вводят даже в тех ситуациях, когда имеются противопоказания к их применению. Параллельно для профилактики гипоксии начинают постоянную оксигенотерапию увлажненной кислородно-воздушной смесью, содержащей 35—40 объемных процентов кислорода. Использование более высоких концентраций кислорода нежелательно, так как это приводит к еще большему повышению вязкости мокроты. Обычно терапию глюкокортикостероидами начинают с болюсного в/в введения преднизолона из расчета 8 мг/кг массы тела, затем с интервалом в 4—6 ч по 2 мг/кг в/в до достижения клинического эффекта. Помимо преднизолона возможно в/в введение гидрокортизона из расчета 1 мг/кг/ч. В зависимости от тяжести состояния и клинического эффекта терапии инъекции гидрокортизона повторяют через 3 ч (I стадия) или 60—90 мин (II—III стадия астматического статуса).

После в/в введения глюкокортикостероидов (3α -ДР^енорецепторы восстанавливают свою активность через 10—20 мин, однако клинический эффект от применения этой группы ЛС у пациентов с астматическим статусом начинает проявляться не раньше чем через 1—2 ч от момента начала терапии. Это, по всей видимости, связано с тем, что к этому времени глюкокортикостероиды существенно уменьшают продукцию слизи в бронхах и ее вязкость. Ввиду того, что эффект глюкокортикостероидов при астматическом статусе отсрочен, сразу же после их введения в/в вводят ингибитор фосфодиэстеразы 2,4 %-й раствор эуфиллина из расчета 6 мг/кг, а затем переходят на длительную поддерживающую инфузию со скоростью 0,5 мг/кг/ч, растворив препарат в 250—500 мл изотонического раствора хлорида натрия. Следует помнить, что пожилым людям и пациентам, страдающим сердечной патологией и/или тяжелыми нарушениями функции печени, дозу эуфиллина необходимо уменьшить в 1,5—2 раза.

Так как больные, находящиеся в астматическом статусе, существенно дегидратированы, параллельно с внутривенным введением глюкокортикостероидов и эуфиллина начинают проводить

интенсивную инфузионную терапию из расчета 1,8—2,0 л на 1 м² площади тела (площадь тела человека массой 70 кг приблизительно составляет 1,8 м²). Обычно в сутки переливают 3—4 л 5 %-го раствора глюкозы и реополиглюкина. Желательно перед началом инфузии раствор подогреть в водяной бане до 30—35 °С. Инфузионная терапия не только устраняет дефицит жидкости в организме, но и способствует разжижению мокроты и облегчает ее откашливание. Для уменьшения вязкости мокроты можно в/в ввести 1 мл муколитического ЛС амброксола (3—4 раза в сутки).

Для стабилизации реологических свойств крови и профилактики диссеминированного внутри сосудистого свертывания крови в/в вводят 20 000 ЕД гепарина в сутки, обычно по 10 000 ЕД через каждые 12 ч.

При отсутствии эффекта от проводимой терапии лечение можно дополнить ингаляцией ипратропиума бромидом (4 раза в сутки, т.е. через каждые 6 ч, параллельно вводят сальбутамол в/в, начиная с дозы 2 мкг/кг с последующим ее увеличением до 5 мкг/кг/ч или тербуталин п/к 5—10 мкг/кг каждые 4—6 ч.

При нарастании дыхательной недостаточности п/к вводят адреналин (0,1—0,5 мг/10 кг массы тела пациента) каждые 15 мин или в/в медленно инфузионно со скоростью 0,05—0,1 мкг/кг в 1 мин.

В тех случаях, когда эффекта от терапии достичь не удастся, а респираторная недостаточность продолжает нарастать (рО₂ артериальной крови меньше 60 мм рт. ст., а рСО₂ артериальной крови выше 70 мм рт. ст.), больного интубируют, переводят на искусственное дыхание и параллельно с помощью специального зонда, введенного в интубационную трубку, осуществляют туалет бронхов (т.е. отсасывание мокроты).

ГЛАВА 9

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРИТА, ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

9.1. Классификация лекарственных средств

Гастрит и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки являются самыми распространенными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. По данным ВОЗ, симптомы этих заболеваний отмечаются не менее чем у 10 % обследованного взрослого населения.

Одна из возможных классификаций ЛС, применяемых для лечения этой патологии, приведена ниже.

Классификация ЛС, применяемых для лечения гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

Противомикробные ЛС, применяемые для эрадикации *Helicobacter Pylori*:

антибиотики группы пенициллина — ампициллин; *антибиотики-макролиды II поколения* — джозамицин, кларитромицин; *антибиотики группы тетрациклина* — доксициклин, тетрациклин; *лс для лечения протозойных инфекций* — метронидазол, тинидазол.

Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов:

препараты I поколения — циметидин;

препараты II поколения — ранитидин;

комбинированные препараты, содержащие ранитидин — пилорид;

препараты III поколения — фамотидин. **Ингибиторы H⁺-, K⁺-АТФазы (ингибиторы**

протонного «насоса») — лансопразол, омепразол.

Лекарственные средства, блокирующие M-холинорецепторы:

- неселективные блокаторы M-холинорецепторов* — атропин, гиосциамин, гиосцин; *красавки препараты* — листья красавки, настойка красавки, беллалгин (таблетки), бекарбон (таблетки), бепасал (таблетки), бесалол (таблетки), таблетки желудочные с экстрактом красавки, экстракт красавки густой, экстракт красавки сухой; *селективные блокаторы M-холинорецепторов* — отилония бромид, пиренцепин, прифиния бромид.

Лекарственные средства, защищающие слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной КИШКИ (гастрОПрОТеторы) — висмута нитрат основной;

комбинированные препараты, содержащие висмута нитрат основной — бисмофальк, висмута субсали-цилат, мизопростол, сукральфат.

Обволакивающие, антацидные и адсорбирующие лекарственные средства:

системного действия — натрия гидрокарбонат, кальция карбонат осажденной; **местного**

действия — алюминия гидроокись;

комбинированные препараты, содержащие алюминия гидроокись — алмагель, алмагель-А, анацид, гастал, маалокс,

маалокс HRF, намагел Черри, насигел Черри;

— гелюзил, гелюзил (лак), магния карбонат основной;

комбинированные препараты, содержащие магния карбонат основной ■ — викаир (таблетки), викалин (таблетки);

— магния окись, фосфалюгель, эндрюс ливер солт.

Вяжущие лекарственные средства:

— зверобоя трава (брикеты), калефлон, ольхи соплодия; подорожника сок, ромашки цветки, тансал.

9.2. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых для лечения гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся изъязвлениями слизистой желудка и/или двенадцатиперстной кишки, захватывающими, *как правило, мышечный* слой их стенки.

Язвенная болезнь является наиболее распространенным заболеванием пищеварительной системы, встречающимся у 5—10 % людей, причем приблизительно у половины из них в течение 5 лет возникает ее обострение.

Исторически считали, что в основе патогенеза язвенной болезни лежит гиперацидный синдром, полагая, что избыточная секреция пищеварительными железами желудка соляной кислоты и пепсина на фоне снижения защитных свойств слизистой оболочки — основная причина, способствующая формированию язвы. Эту гипотезу подтверждали и клинические наблюдения, свидетельствующие о том, что при анацидных состояниях желудка (заболевания желудка, при которых в желудочном *соке отсутствует* соляная кислота) язвенная болезнь не развивается, и, как следствие этого, в специальной медицинской литературе «справедливо» утверждали, что «нет соляной кислоты — нет язвы». Помимо этого изъязвление слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки может быть вызвано желчью, лекарственными средствами (например, нестероидными противовоспалительными препаратами и глюкокортикостероидами), курением, повышением содержания в пище поваренной соли и других раздражающих слизистую оболочку пищевых агентов, а также стрессом. Исходя из *этого и строилась* вся «патогенетическая» *терапия язвенной болезни*, желудка и двенадцатиперстной кишки.

Однако за последнее десятилетие представления о патогенезе язвенной болезни были коренным образом пересмотрены. Это произошло после того, как австралийские гастроэнтерологи Б. Маршалл и Д. Уоррен выделили из биоптатов слизистой оболочки желудка больного антральным гастритом спиралевидную бактерию *Helicobacter pylori*. В настоящее время уже ни у кого не вызывает сомнений тот факт, что основная роль в патогенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки принадлежит этой бактерии. *H. pylori* представляет собой грамотрицательный микроорганизм, продуцирующий ферменты муциназу и уреазу, благодаря которым *H. pylori* проникает в межэпителиальные промежутки слизистой оболочки желудка. Эти микроорганизмы вызывают повреждение эпителиальных клеток, вовлекают в воспалительный процесс большое количество нейтрофилов, что еще более акти-

вирует воспалительный процесс и вызывает деструкцию тканей. Помимо этого, *H. pylori* высвобождает высокоактивные цитотоксины и интерлейкины, что приводит к образованию воспалительного инфильтрата. Считается, что именно активация интерлейкина-8 вызывает хемотаксис и стимулирует активность нейтрофильных лейкоцитов.

Некоторые гастроэнтерологи считают, что *H. pylori* является самым распространенным возбудителем бактериальной инфекции у человека. Этот патогенный микроорганизм способен вызывать не только местную воспалительную, но и системную иммунную реакцию организма. Показано, что *H. pylori* инфицирует *исключительно* эпителий желудочно-кишечного тракта.

До открытия *H. pylori* соляную кислоту рассматривали как один из основных факторов, способствующий образованию пептических язв. У пациентов, страдающих язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, среднесуточная выработка соляной кислоты, стимулируемая панкреатином или гастрином, в 2 раза превышает физиологическую норму. Основным физиологическим ингибитором выработки соляной кислоты является соматостатин, который продуцируется D-клетками антрального отдела желудка. В результате поражения *H. pylori* слизистой желудка количество D-клеток существенно уменьшается и, следовательно, уменьшается продукция соматостатина. Помимо уменьшения количества D-клеток антрального отдела желудка и, следовательно, уменьшения продукции соматостатина, *H. pylori* оказывает повреждающее воздействие на слизистую оболочку желудка путем выделения не только специфических цитотоксинов, но и провоцируя развитие иммунного воспаления. В результате активации иммунного процесса также выделяются биологически активные вещества, в том числе и свободные радикалы кислорода, которые провоцируют процесс изъязвления слизистой. *H. pylori* выявляется у 90—100 % пациентов, страдающих язвенной болезнью.

Таким образом, в настоящее время вышеприведенное утверждение «нет кислоты — нет язвы» можно пересмотреть и дополнить: «нет *H. pylori* и соляной кислоты — нет язвы».

В тех случаях, когда патогенную микрофлору не удастся выявить, есть все основания полагать, что в основе язвенной болезни лежат другие причины: ulcerогенное действие ЛС, алиментарные (пищевые) факторы, Стресс и т.д.

Традиционно для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки используются следующие группы лекарственных средств:

- блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов;
- ингибиторы H^+ -, K^+ -АТФазы или ингибиторы протонного насоса;
- блокаторы M|-холинореактивных рецепторов;

ЛС, защищающие слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки (гастропротекторы);
антацидные, обволакивающие и адсорбирующие ЛС;
вяжущие лекарственные средства.

9.2.1. Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов

В настоящее время выделяют три поколения блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов:

- I поколение — циметидин;
- II поколение — ранитидин;
- III поколение — фамотидин.

Блокаторы H₂-рецепторов II и III поколения имеют бблнный аффинитет к H₂-гистаминовым рецепторам, вследствие чего их используют в значительно меньших дозах. С клинической точки зрения наиболее важна способность блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов взаимодействовать (блокировать) с H₂-гистаминовыми рецепторами париетальных клеток желудка.

Препараты этой группы в значительной степени подавляют базальную кислотную продукцию желудка, стимулируемую пищей, растяжением дна желудка, гистамином и т.д., а также ее ночную секрецию. Важной особенностью механизма действия блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов является их способность подавлять секрецию соляной кислоты, стимулируемую не только гистамином, но и гастрином и ацетилхолином. Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов стимулируют образование в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки простагландина E₂, обладающего цитопротекторной активностью, т.е. могут в определенной мере способствовать заживлению язвенных дефектов. Кроме того, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов в определенной мере тормозят моторную активность желудка, уменьшая его ритмический компонент двигательной активности, понижают амплитуду сокращения его антрального отдела и тем самым замедляют пассаж (продвижение) желудочного содержимого. Вместе с тем по своей способности влиять на двигательную активность гастродуоденальной системы препараты этой группы уступают периферическим M₁-холиноблокаторам.

Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов обладают способностью оказывать отрицательное хроно- и инотропное действие на сердечную мышцу, а также оказывают положительное дромотропное действие (см. стр. 257). Однако в терапевтических дозах они, как правило, существенно не влияют на функцию сердечной мышцы и уровень АД.

Препараты этой группы применяют для лечения и профилактики обострений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, симптоматических язв желудка, эрозивного эзофagита, синдрома Золлингера-Эллисона (сочетание пептической язвы

желудка и двенадцатиперстной кишки с аденомой панкреатических островков, развившейся из а-клеток поджелудочной железы); для профилактики эрозивных повреждений ЖКТ при длительном приеме нестероидных противовоспалительных ЛС; лечения кровотечений из верхних отделов ЖКТ (в этом случае препараты вводят в/в струйно или капельно).

Фармакокинетика

Циметидин. Всасывается в желудочно-кишечном тракте. При приеме per os: биодоступность — 60—70 %; начало действия — через 30—45 мин, максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1—2 ч и поддерживается в течение 5—6 ч. В силу этого препарат применяют 4 раза в сутки (3 раза после еды и 1 раз перед сном). Хорошо проникает через гематогематические барьеры, в том числе через гематоэнцефалический барьер. Следует также помнить, что циметидин является ингибитором микросомальных ферментов печени и тем самым замедляет метаболизм параллельно принимаемых ЛС (блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов II и III поколения таким действием не обладают). Биотрансформируется в печени. Выводится с мочой посредством клубочковой фильтрации и канальцевой секреции.

Ранитидин. Всасывается в желудочно-кишечном тракте. При приеме per os: биодоступность колеблется в пределах 50 %; начало действия — через 45—60 мин, максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1—3,5 ч и поддерживается в течение 8—12 ч. В силу этого ранитидин назначают 2 раза в сутки (утром за 30 мин до еды и на ночь). Проникает через гематогематические барьеры, однако, в отличие от циметидина, хуже проникает через гематоэнцефалический барьер. Биотрансформируется в печени. Выводится с мочой посредством клубочковой фильтрации и канальцевой секреции.

Фамотидин. Всасывается в желудочно-кишечном тракте. При приеме per os: биодоступность колеблется в пределах 40—45 %; начало действия — через 45—60 мин, максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1—3 ч и поддерживается на терапевтическом уровне в течение 12—24 ч. Препарат назначают 2 раза в сутки утром и вечером. После начала в/в капельного введения максимальный эффект развивается через 30 мин. Проникает через гематогематические барьеры, однако, в отличие от циметидина, хуже проникает через гематоэнцефалический барьер. В печени не метаболизируется. Выделяется с мочой путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Поэтому, в отличие от циметидина и ранитидина, не требуется коррекции его дозы у пациентов, страдающих заболеваниями печени. Так как все блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов элиминируются с мочой, у пациентов с заболеваниями почек их дозу корректируют в зависимости от состояния выделительной функции почек.

Пациентам с желудочно-кишечными кровотечениями блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов вводят в/в струйно или капельно.

Побочное действие

Блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, связываясь с H_2 -гистаминовыми рецепторами клеток крови, могут вызвать аутоиммунную гемолитическую анемию, лейкопению, тромбоцитопению. Кроме того, отмечаются нарушения со стороны ЖКТ — анорексия, диарея, запор, а также головная боль, миалгия.

У пациентов, страдающих бронхиальной астмой, возможно обострение ее течения вследствие того, что препараты этой группы стимулируют выброс гистамина тучными клетками. По этой же причине у пациентов с системной красной волчанкой возможно развитие эритемы.

При быстром в/в введении больших доз блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов реализуется их кардиотоксическое действие (брадикардия, гипотония, нарушения ритма сердца).

Так как циметидин (и в меньшей степени ранитидин) проникает через гематоэнцефалический барьер, то у детей до года, а также пациентов пожилого и старческого возраста возможно появление дезориентации, дизартрии, галлюцинаций, судорог. Однако эти побочные эффекты возникают редко и более присущи циметидину.

Циметидин обладает способностью понижать секрецию гонадотропных гормонов гипофизом и увеличивать продукцию пролактина, вследствие чего у женщин возможно развитие галактореи и макромастии, у мужчин — гинекомастии, а у мальчиков — задержка полового развития. Циметидин и ранитидин обладают способностью блокировать андрогеновые рецепторы, что может привести к развитию импотенции.

Противопоказания

Гиперчувствительность, почечная и печеночная недостаточность, нейтропения, беременность, лактация (кормление ребенка грудью на период лечения приостанавливают). Ранитидин противопоказан при порфирии, в том числе и в анамнезе.

Взаимодействие с ЛС других групп

Ввиду того, что циметидин является ингибитором микросомальных ферментов печени, на фоне его приема **противопоказано** назначение таких ЛС, как р-адреноблокаторы (пропранолол, атенолол и др.), антикоагулянты непрямого действия (неодикумарин, фенилин, синкумар и др.), транквилизаторы (диазепам, мезапам, феназепам и др.), ингибиторы фосфодиэстеразы (теофиллин) и ряда других ЛС из-за возможности их кумуляции в организме.

Совместное применение антацидных ЛС и блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов нежелательно из-за нарушения всасывания последних.

Комбинация блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов и селективных блокаторов M_2 -холинергических рецепторов рациональна для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

9.2.2. Ингибиторы H^+ -, K^+ -АТФазы

Препараты этой группы (*лансопразол*, *омепразол*) уменьшают секрецию соляной кислоты без блокады M -холинореактивных или H_2 -гистаминовых рецепторов. В основе механизма действия этой группы ЛС лежит их способность необратимо блокировать H^+ -, K^+ -АТФазу париетальных клеток желудка. H^+ -, K^+ -АТФаза катализирует (ускоряет) обмен протонов (ионов водорода — H^+) на ионы K^+ через секреторные каналы париетальных клеток желудка, т.е. катализирует работу так называемой «протонной» помпы. Блокада H^+ -, K^+ -АТФазы тормозит поступление в париетальные клетки желудка протонов и тем самым блокирует заключительную фазу секреции соляной кислоты.

Важной особенностью действия ингибиторов протонного насоса является их способность подавлять H^+ -, K^+ -АТФазу и у *H. pylori*, т.е. оказывать бактериостатическое действие.

Ингибиторы протонной помпы интенсивно и длительно подавляют все виды секреции соляной кислоты — базальную, стимулированную и ночную.

Применение препаратов этой группы эффективно у тех пациентов, у которых секрецию соляной кислоты не удастся подавить при помощи M -холиноблокаторов и/или блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов.

Ингибиторы протонной помпы назначают для лечения язвенной болезни и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, эрозивно-язвенного эзофагита, рефлюкс-эзофагита, синдрома Золлингера-Эллисона.

Фармакокинетика

Ингибиторы H^+ -, K^+ -АТФазы применяют *per os*, а при тяжелом состоянии пациентов вводят внутривенно. Однако вследствие того, что препараты этой группы кислотнеустойчивы, *per os* их принимают или в кислотоустойчивых капсулах, или при приеме в виде суспензии запивают щелочными растворами, например, раствором натрия гидрокарбоната.

При приеме *per os*: биодоступность омепразола — 30—35 % (суспензия) и 50 % (капсулы), лансопразола — 80 %; максимальная концентрация препаратов в плазме крови достигается через 1—2 ч, а терапевтическая концентрация в слизистой оболочке желудка поддерживается 24 ч и более. Применяют препараты один раз в сутки, желательно в одно и то же время, например, перед сном.

Препараты хорошо связываются с белками плазмы крови (92—95 %), метаболизируются в печени и выводятся с мочой. Поэтому

у пациентов с заболеваниями печени и почек требуется коррекция дозы препаратов.

Побочное действие

Возможно развитие диспепсических расстройств (тошнота, диарея), головная боль, головокружение, чувство онемения в пальцах, кашель, боли в спине. При резком прекращении приема препаратов возможно развитие *синдрома отмены*.

Противопоказания

Гиперчувствительность, беременность, лактация (на время приема препаратов кормление грудью прекратить), детский возраст.

Взаимодействие с ЛС других групп

Ингибиторы H^+ -, K^+ -АТФазы нельзя комбинировать с транквилизатором диазепамом, антикоагулянтом непрямого действия варфарином и противосудорожным препаратом дифенином ввиду возможности кумуляции последних.

Для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки рационально комбинировать ингибиторы H^+ -, K^+ -АТФазы с антацидными и противомикробными ЛС, эффективными в отношении *H. pylori* (амоксикалин, тетрациклин, кларитромицин, метронидазол и др.) и гастропротекторами (например, висмута субцитратом).

9.2.3. Блокаторы М-холинорецепторов

Традиционные неселективные М-холиноблокаторы (атропин, метацин, апрофен и др.), несмотря на важную роль парасимпатической нервной системы в патогенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, оказались недостаточно удобными для лечения пациентов, страдающих этой патологией, вследствие проявления у них целого ряда побочных эффектов (тахикардия, сухость во рту, расширение зрачков, нарушение аккомодации, атония кишечника, затруднение мочеиспускания и т.д.). Поэтому в настоящее время для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки эти ЛС используются редко.

Для лечения пациентов, страдающих язвенной болезнью, в настоящее время наиболее широко используются селективные М-холиноблокаторы (например, ***пирензепин***). Отличительной особенностью этих препаратов является их способность избирательно блокировать М-холинореактивные рецепторы интрамуральных ганглиев парасимпатических нервных сплетений желудка и тем самым препятствовать стимулирующему влиянию блуждающего нерва на секрецию соляной кислоты париетальными клетками слизистой желудка. Помимо этого, препараты этой группы оказывают цитопротективное действие, обусловленное их способное-

тью улучшать микроциркуляцию в слизистой оболочке желудка и подавлять интрагастральный протеолиз. В силу своего селективного действия на М₁-холинорецепторы эти ЛС не оказывают существенного влияния на М-холинорецепторы сердца, слюнных желез, гладких мышц мочевого пузыря, не расширяют зрачки и т.д. Применяют селективные М¹-холиноблокаторы для лечения острой и хронической язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, гиперацидного гастрита и лечения эрозивных медикаментозных повреждений ЖКТ.

Фармакокинетика

Пирензепин. Препарат вводится парентерально и применяется per os. Биодоступность при приеме per os 20—30 %, максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,5—2 ч и поддерживается на терапевтическом уровне 12 ч и более. Препарат назначают 2 раза в сутки, обычно утром и вечером. Через гематоэнцефалический барьер, в отличие от классических М-холиноблокаторов (атропин, метацин и др.), препарат плохо проникает, поэтому не оказывает существенного влияния на ЦНС. Биотрансформации в печени практически не подвергается и выводится с мочой и желчью в неизмененном виде. У пациентов с заболеваниями печени возможна кумуляция препарата, что требует коррекции дозы.

Побочное действие

Сухость во рту, кожные высыпания, редко — диспепсические расстройства (тошнота, запор).

Противопоказания

Гиперчувствительность, I триместр беременности.

Взаимодействие с ЛС других групп

Нецелесообразна комбинация с другими М-холинолитиками, наркотическими анальгетиками, блокаторами Н₁-гистаминовых рецепторов (димедрол и др.). Для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки рациональна комбинация с антацидными ЛС и блокаторами Н₂-гистаминовых рецепторов.

9.2.4. Лекарственные средства, защищающие слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки (гастропротекторы)

К препаратам этой группы относятся *висмута субцитрат, висмута субнитрат, висмута субсалицилат, мизопростол, сукральфат* и др.

Кроме того, определенной гастропротективной активностью обладает и ряд ЛС, изготовляемых на основе растительного сырья (*плоды и листья черники, кора дуба, плоды черемухи* и др.).

Сукральфат помимо гастропротективной активности обладает и антацидной активностью. Мизопростол помимо гастропротективной активности обладает антисекреторной активностью — понижает секрецию соляной кислоты париетальными клетками желудка.

Отличительной особенностью ЛС этой группы является их способность образовывать на поверхности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки защитную пленку, которая, с одной стороны, препятствует раздражающему воздействию на нее соляной кислоты, а с другой стороны, оказывает противовоспалительное действие.

Препараты висмута стимулируют синтез в клетках антрально-го отдела желудка и двенадцатиперстной кишки простагландина E_2 , который повышает щелочную секрецию желудка и местно улучшает микроциркуляцию. Однако наиболее важной особенностью действия препаратов висмута является способность препятствовать связыванию *H. pylori* со слизистой оболочкой желудка. Показано, что уже через 90 мин после приема препарата бактерия *H. pylori* исчезает со слизистой оболочки. Однако после отмены препаратов колония *H. pylori* быстро восстанавливается, т.е. препараты оказывают на *H. pylori* бактериостатическое действие. Препараты висмута применяют для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрита, диспепсических явлений и т.д.

Висмута субнитрат также применяют наружно в виде мазей и присыпок для лечения воспалительных заболеваний кожи и слизистых.

Сукральфат в кислой среде желудка распадается на алюминий и сульфат сахарозы. Алюминий денатурирует белки слизистой, а сульфат сахарозы, соединяясь с денатурированными белками, фиксируется на некротической поверхности язвы, где образует защитную пленку, которая предохраняет поврежденную поверхность желудка от взаимодействия с соляной кислотой, пепсином, желчью. Показания к применению сукральфата такие же, как и для препаратов висмута.

Мизопростол — синтетический аналог простагландина PGE_2 . Препарат связывается с рецепторами PGE_2 , расположенными на мембранах париетальных клеток желудка. Препарат повышает устойчивость слизистой оболочки желудка, способствует заживлению язв. Определенный вклад в его цитопротекторное действие вносит способность улучшать микроциркуляцию в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки, а также стимулировать образование слизи. Мизопростол подавляет базальную, стимулированную и ночную секрецию соляной кислоты. Мизопростол применяют для лечения эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе и язв, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных ЛС.

Фармакокинетика

Препараты висмута и сукральфат. Принимают *per os*, запивая водой. Биодоступность крайне низкая — до 95 % препарата выводится с калом, всосавшаяся часть препарата медленно экскретируется с мочой.

Препараты висмута и сукральфат принимают 4 раза в сутки (утром, днем, вечером за 30 мин до еды и четвертый раз — через 2 ч после ужина).

Мизопростол. Хорошо всасывается в ЖКТ. При приеме *per os*: биодоступность — 60—80 %. В стенке кишечника и печени метаболизируется до своей активной формы — мизопростоловой кислоты. Максимальная концентрация в плазме крови после приема препарата *per os* достигается через 12 мин и поддерживается на терапевтическом уровне в плазме крови не менее 3 ч. Связь с белками плазмы крови — 90 %. Метаболизируется в кишечнике и печени. Выводится с мочой. Препарат принимают 2—4 раза в сутки во время или после еды.

Побочное действие

Диспепсические явления (тошнота, рвота, диарея). *Необходимо предупредить* пациента, что висмута субцитрат окрашивает язык и каловые массы в черный цвет. При длительном приеме препарата возможно развитие висмутовой артро- и энцефалопатии.

Мизопростол помимо диспепсических расстройств может вызывать нарушения менструального цикла: дисменорею, гиперменорею, вагинальные кровянистые выделения в постклимактерическом периоде; судороги.

Противопоказания

Гиперчувствительность, дисфагия или непроходимость кишечника, кровотечения из ЖКТ, беременность, детский возраст (до 4 лет).

Мизопростол противопоказан пациентам с выраженными нарушениями функции печени и почек, пациентам с сердечной недостаточностью, а также при выраженной гипотонии, ИБС, нарушении мозгового кровообращения. Не применяют для лечения беременных и лактирующих женщин, а также детей до 18 лет.

Взаимодействие с ЛС других групп

Висмута субцитрат. Активен только в кислой среде, поэтому его нельзя комбинировать с антацидными ЛС. В свою очередь, препарат ухудшает всасывание лекарственных средств, содержащих соли железа и кальция.

Сукральфат. Препарат снижает биодоступность сердечного гликозида дигитоксина, противосудорожного препарата дифенина, антибиотиков группы тетрациклина, противомикробных ЛС группы

фторхинолонов. В случае необходимости назначения этих ЛС следует принимать их с интервалом не менее 2 ч. Активность сукральфата понижают блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов.

Мизопростол. Препарат нежелательно комбинировать с антацидами, которые понижают его биодоступность. Кроме того, при комбинации мизопростола с антацидами, содержащими соли магния (магния карбонат, магния окись) возрастает риск развития диареи.

9.2.5. Антацидные, обволакивающие и адсорбирующие лекарственные средства

Антацидные ЛС по своим химическим свойствам являются основаниями, т.е. щелочами. Попадая в желудок, они вступают в реакцию нейтрализации с соляной кислотой и тем самым уменьшают кислотность желудочного сока.

Антацидные ЛС бывают местного и системного действия.

Антацидные ЛС местного действия (алюминия гидроокись, маалокс, альмагель и др.) нерастворимы в воде и, следовательно, не всасываются в желудке, т.е. оказывают лишь местное кислотонейтрализующее действие. Их эффект развивается относительно медленно.

Помимо собственно антацидного действия, ряд препаратов этой группы обладает и гастропротективными свойствами (например, алюминия гидроокись). Гастропротективные эффекты этих препаратов обусловлены наличием в их составе ионов Al^{+++} , которые стимулируют слизеобразование и синтез простагландина E_2 , который улучшает кровоснабжение слизистой оболочки желудка и повышает щелочную секрецию.

Относящийся к этой группе комбинированный препарат альмагель-А содержит в своем составе местный анестетик анестезин, т.е. оказывает не только антацидное и гастропротективное, но и местное обезболивающее действие.

Антацидные ЛС системного действия (натрия гидрокарбонат, кальция карбонат осажженный и др.) очень быстро нейтрализуют соляную кислоту желудка, но обладают достаточно большим количеством побочных эффектов. Кроме того, они достаточно хорошо растворимы в воде и легко всасываются в кишечнике и, попадая в системное кровеносное русло, могут вызвать развитие некомпенсированного метаболического алкалоза, который особенно быстро может развиваться у пациентов, страдающих заболеванием почек.

Помимо системных побочных эффектов, ЛС этой группы могут вызвать местные побочные эффекты. Например, натрия гидрокарбонат, взаимодействуя с соляной кислотой желудка, вызывает выделение углекислого газа. Углекислый газ, с одной стороны, может вызвать «вторичное» образование соляной кислоты, а с другой стороны, способствует растяжению стенки желудка, что опасно при наличии язвы, так как может способствовать ее прободению. В связи с этим антацидные ЛС этой группы применяют редко.

9.3. Тактика фармакотерапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

Лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки включает в себя не только медикаментозное лечение, но и комплекс мероприятий, направленных на оптимизацию психоэмоциональной сферы пациента, соблюдение режима труда и отдыха, отказ от вредных привычек, диетотерапию и т.д.

Принципиально общая схема лечения выглядит следующим образом:

- нормализация психоэмоциональной сферы пациента;
- прекращение курения (может снизить частоту обострений болезни и способствовать более быстрому рубцеванию язвы);
- прекращение или резкое ограничение приема алкоголя;
- прекращение приема ulcerогенных ЛС (нестероидных противовоспалительных ЛС, глюкокортикостероидов). В тех случаях, когда прием этих ЛС невозможно прервать, то необходимо как минимум уменьшить их дозу. Например, ацетилсалициловую кислоту назначить в дозе, не превышающей 100 мг в сутки;
- диетотерапия в соответствии со стадией заболевания. Во время обострения обычно назначают щадящую диету по типу I^a стола. В стадии ремиссии необходимо соблюдать режим дробного питания (5 раз в день). Больному следует объяснить необходимость и важность соблюдения диеты, ее цель и смысл, разъяснить, что именно соблюдение диеты позволит ему во многом избежать рецидива обострения язвенной болезни.

Основным направлением фармакотерапии язвенной болезни желудка является санация (очищение) слизистой оболочки желудка от *H. pylori* и снижение кислотности желудочного сока.

У пациентов, у которых язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки вызвана *H. pylori*, фармакотерапия должна быть направлена на эрадикацию (уничтожение) *H. pylori* и заживление язвы. Проведение эрадикации *H. pylori* представляется обязательным, так как, согласно последним данным, 70—80 % рака желудка ассоциировано с этим микроорганизмом.

Фармакотерапия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки всегда комплексная. Это обусловлено тем, что, например, монотерапия антацидными ЛС местного действия позволяет снизить кислотность желудочного сока не более чем на 15—20 мин, антисекреторные ЛС из группы ингибиторов H^+ -, K^+ -АТФазы и блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов хотя и позволяют значительно и длительно понизить кислотность желудочного сока, однако не устраняют основную причину заболевания — *H. pylori*.

Поэтому у этой группы пациентов применяют так называемые трех- или четырехкомпонентные семидневные медикаментозные схемы лечения. При этом используют одну из следующих схем.

I схема:

ингибитор H^+ -, K^+ -АТФазы *омепразол (зероцид)* назначают по 1 капсуле (20 мг) 2 раза в сутки *per os* (утром и вечером). Вечерний прием препарата не позже 20⁰⁰, интервал между приемами 12 ч;

антибиотик из группы макролидов *кларитромицин (клацид)* по 1 таблетке (250 мг) 2 раза в сутки *per os*, интервал между приемами — 12 ч;

лекарственные средства для лечения трихомоноза и других протозойных инфекций *метронидазол (трихопол)* по 1 таблетке (500 мг) 2 раза в сутки *per os* после еды.

II схема:

омепразол и *метронидазол* (кратность приема и дозировка аналогичны схеме I);

полусинтетический антибиотик группы пенициллина *амоксциллин* по 1 таблетке (1 г) 2 раза в сутки *per os* после еды.

III схема:

пилорид (комбинированный препарат, содержит в своем составе блокатор H_2 -гистаминовых рецепторов ранитидин и висмута цитрат), обладающий бактерицидным (убивающим микроорганизмы) действием в отношении *H. pylori*, по 1 таблетке (400 мг) 2 раза в сутки *per os* в конце еды;

амоксциллин по 1 таблетке (1 г) 2 раза в сутки *per os* после еды; или *кларитромицин (клацид)* — кратность приема и дозировка аналогичны схеме I; или антибиотик *тетрациклин* по 2 таблетке или капсуле (500 мг) 4 раза в сутки *per os* после еды;

метронидазол (трихопол) — кратность приема и дозировка аналогичны схеме I.

IV схема (четырёхкомпонентная):

омепразол (зероцид) — кратность приема и дозировка аналогичны схеме I;

гастропротектор висмута субцитрат (де-нол, венстрикол) по 1 таблетке (120 мг) *per os* за 30 мин до еды 3 раза в сутки, 4-й раз одну таблетку спустя 2 ч после еды перед сном;

метронидазол (трихопол) по 1 таблетке (250 мг) 4 раза в сутки *per os* после еды или же препарат той же группы *тинидазол (фасижин)* по 1 таблетке (500 мг) 2 раза в сутки *per os* после еды;

тетрациклин по 1 драже (500 мг) 4 раза в сутки *per os* после еды или *амоксциллин* по 1 капсуле (500 мг) 4 раза в сутки *per os* после еды.

Кроме семидневного курса лечения существует еще 10-дневная схема лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванной *H. pylori*:

блокатор H_2 -гистаминовых рецепторов *ранитидин (зантак)* по 1 таблетке (300 мг) 2 раза в сутки *per os* или препарат той же группы *фамотидин (квamatел, гастросидин)* по 1 таблетке (40 мг)

2 раза в сутки *per os* (выбранный препарат принимают с интервалом по 12 ч, вечером прием не позже 20 ч);

комбинированный препарат *гастростат* (каждая упаковка препарата включает 3 вида таблеток по 15 штук: таблетки зеленого цвета содержат 107,7 мг калиевой двухзамещенной соли гастропротектора висмута цитрата, таблетки желтого цвета содержат 250 мг тетрациклина гидрохлорида, таблетки красного цвета содержат 200 мг метронидазола; принимают по 1 таблетке каждого цвета по 5 раз в сутки *per os* после еды).

После окончания комбинированного лечения с использованием любой из схем переходят на монотерапию одним из препаратов:

ранитидином (зантак) — 1 таблетка (300 мг) 1 раз в сутки *per os* вечером в 19—20 ч;

фамотидином (квamatел, гастросидин) — 2 таблетки (40 мг) 1 раз в сутки *per os* вечером в 19—20 ч;

пилоридом — по 1 таблетке 2 раза в сутки *per os* после еды через каждые 12 ч.

Пациентам, страдающим язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, курс монотерапии следует проводить в течение 5 недель, а пациентам с язвенной болезнью желудка — в течение 7 недель.

У пациентов, у которых при лабораторных исследованиях было показано, что язвенная болезнь не инициирована *H. pylori* (обязательно отрицательные морфологические тесты по *H. pylori* из прицельных биоптатов, взятых из антрального отдела и тела желудка), проводят следующую комбинированную фармакотерапию, целью которой является рубцевание язвы, купирование и профилактика симптомов заболевания:

I схема:

ранитидин (зантак) по 1 таблетке (300 мг) 1 раз в сутки *per os* в 19-20 ч;

антацидный препарат местного действия (*маалокс* — по 1—2 таблетки или пакетика через 1—1,5 ч после еды; при возникновении болей — *алюминия фосфат* по 1—2 пакетика через 1—2 ч после еды; и др.).

II схема:

фамотидин (квamatел, гастросидин) 2 таблетки (40 мг) 1 раз в сутки *per os* вечером в 19—20 ч;

антацидный препарат местного действия (*маалокс* — по 1—2 таблетки или пакетика через 1—1,5 ч после еды или же при возникновении болей, *алюминия фосфат* по 1—2 пакетика через 1—2 ч после еды или при возникновении болей и др.).

III схема:

гастропротектор *сукральфат (вентер)* по 1 таблетке (1 г) 3 раза в сутки за 30—60 мин до еды *per os* и 1 раз 2 таблетки (1 г) вечером спустя 2 ч после еды в течение 4 недель, затем длительно в зависимости от эффекта по 2 таблетки (1 г) 2 раза в сутки *per os*.

Эффективность и длительность лечения определяют исходя из эндоскопического контроля, который проводят при язве двенадцатиперстной кишки раз в 4 недели, а при язве, локализованной в желудке, — 1 раз в 8 недель.

У 80 % пациентов при использовании антисекреторных ЛС (ингибиторы H^+ -, K^+ -АТФазы и блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов) рубцевание гастродуоденальных язв обычно происходит за 3—4 недели.

У пациентов с отягощенным анамнезом или длительно принимающих «ульцерогенные» ЛС, например, ацетилсалициловую кислоту, при язве двенадцатиперстной кишки продолжительность лечения может быть увеличена до 12—16 недель (продолжительная курсовая терапия).

Для профилактики обострений язвенной болезни используют две схемы фармакотерапии: постоянную и прерывистую «по требованию».

Постоянную схему поддерживающей терапии используют в следующих случаях:

- неэффективность прерывистого курса профилактики, после которого возникает 3 или более обострений в год;

- осложненное течение язвенной болезни (перфорация язвы или желудочные кровотечения в анамнезе);

- наличие сопутствующих заболеваний, требующих приема «ульцерогенных» ЛС;

- наличие грубых рубцовых изменений в стенке желудка и/или двенадцатиперстной кишки;

- сопутствующие язвенной болезни желудка рефлюкс-эзофагит или гастродуоденит;

- пациентам старше 60 лет.

Обычно для проведения постоянного курса поддерживающей терапии используют следующие препараты: ингибитор H^+ -, K^+ -АТФазы *омепразол (зероцид)* 1 капсула (20 мг) 1 раз в сутки вечером в 19—20 ч или блокатор H_2 -гистаминовых рецепторов *ранитидин (зантак)* по 1 таблетке (150 мг) 1 раз в сутки *per os* вечером в 20 ч или M_1 -холиноблокатор *шпензепин* по 1 таблетке (50 мг) *per os* вечером за 30 мин до еды.

Показания к проведению *прерывистого курса* лечения (курса «по требованию»):

- впервые возникшая язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;

- постоянное течение язвенной болезни с коротким анамнезом (не более 4 лет);

- частота рецидивирования язвенной болезни не более 2 раз в год;

- наличие при последнем обострении доброкачественного язвенного дефекта без грубой деформации стенки желудка и/или двенадцатиперстной кишки.

Для профилактики язвенной болезни прерывистым курсом обычно используют ингибиторы H^+ -, K^+ -АТФазы и блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, которые в течение 2—4 дней назначают однократно в суточной дозе, а затем в последующие 2—3 недели в поддерживающей дозе 1 раз в сутки.

9.4. Тактика фармакотерапии гастрита

Согласно общепринятой классификации в настоящее время выделяют следующие типы гастрита: тип А (аутоиммунный) — гастрит тела желудка, ассоциированный с атрофией слизистой; тип В (антральный) — обусловлен *H. pylori*; тип А и В (смешанный) — пангастрит; тип С (токсико-химический или лекарственно-индуцированный); хронический поверхностный гастрит.

По тяжести клинического течения гастрита выделяют легкую, среднюю и тяжелую формы, а также острую и хроническую.

Лечение гастрита, так же как и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, включает в себя диетотерапию, устранение повреждающих факторов и отказ от вредных привычек (курение, алкоголь).

Современная фармакотерапия гастрита следующая.

Для лечения гастрита и гастродуоденита, ассоциированного с *H. pylori* и явлениями язвенноподобной диспепсии, используют одну из нижеприведенных семидневных схем лечения:

I схема:

ингибитор H^+ -, K^+ -АТФазы *омепразол* (*зероцид*) назначают по 1 капсуле (20 мг) *per os* 2 раза в сутки (утром и вечером). Вечерний прием препарата — не позднее 20^м ч, интервал между приемом — 12 ч;

антибиотик группы макролидов *кларитромицин* (*клацид*) по 1 таблетке (250 мг) *per os* 2 раза в сутки с интервалом между приемом 12 ч или антибиотик *тетрациклин* по 1 драже (500 мг) *per os* 2 раза в день после еды или полусинтетический антибиотик группы пенициллина амоксициллин по 1 таблетке (1 г) *per os* 2 раза в сутки после еды;

ЛС для лечения трихомоноза и других протозойных инфекций *метронидазол* (*трихопол*) по 1 таблетке (500 мг) *per os* 2 раза в сутки после еды.

II схема:

пилорид — комбинированный препарат (содержит в своем составе блокатор H_2 -гистаминовых рецепторов ранитидин и висмута цитрат), обладающий бактерицидным (убивающим микроорганизмы) действием в отношении *H. pylori*, по 1 таблетке (400 мг) *per os* 2 раза в сутки в конце еды;

амоксициллин по 1 таблетке (1 г) *per os* 2 раза в сутки после еды или *кларитромицин* (*клацид*) по 1 таблетке (250 мг) *per os*

2 раза в сутки с интервалом между приемом 12 ч или антибиотик *тетрациклин* по 1 драже (500 мг) *per os* 4 раза в день после еды;
метронидазол (*трихопол*) по 1 таблетке (500 мг) *per os* 2 раза в сутки после еды.

III схема:

блокатор H₂-гистаминовых рецепторов *фамотидин* (*квamatел*, *гастросидин*) по 1 таблетке (20 мг) *per os* 2 раза в сутки (утром и вечером) или блокатор H₂-гистаминовых рецепторов *ранитидин* (*зантак*) по 1 таблетке (150 мг) *per os* 2 раза в сутки (утром и вечером). Выбранный препарат принимают с интервалом в 12 ч (вечерний прием — не позднее 20^м ч);

гастропротектор *висмута субцитрат* (*де-нол* или *вентрикол*) по 2 таблетке (240 мг) *per os* 2 раза в день за 30 мин до еды. Препарат принимают утром и вечером;

антибиотик *тетрациклин* по 1 драже (500 мг) *per os* 2 раза в день (утром и вечером после еды) или полусинтетический антибиотик группы пенициллина амоксициллин по 1 таблетке (1 г) *per os* 2 раза в день (утром и вечером после еды).

Существует также и десятидневная схема лечения:

блокатор H₂-гистаминовых рецепторов *ранитидин* (*зантак*) по 1 таблетке (150 мг) *per os* 2 раза в сутки или препарат той же группы *фамотидин* (*квamatел*, *гастросидин*) по 1 таблетке (20 мг) *per os* 2 раза в сутки. Или же ингибитор H⁺-, K⁺-АТФазы *омепра-зол* (*зероцид*) назначают по 1 капсуле (20 мг) *per os* 2 раза в сутки (утром и вечером). Выбранный препарат принимают с интервалом по 12 ч. Вечером прием не позже 20 ч;

комбинированный препарат *гястроетат* (каждая упаковка препарата включает 3 вида таблеток по 15 штук: таблетки зеленого цвета содержат 107,7 мг калиевой двухзамещенной соли гастропротектора висмута цитрата, таблетки желтого цвета содержат 250 мг тетрациклина гидрохлорида, таблетки красного цвета содержат 200 мг метронидазола (*трихопол*)); принимают по 1 таблетке каждого цвета *per os* по 5 раз в сутки после еды.

Фармакотерапия аутоиммунного (атрофического) гастрита, сопровождающегося мегалобластической анемией и понижением уровня в плазме крови витамина B₁₂ (менее 150 нг/л), заключается во в/м введении 1 мл 0,1 %-го раствора *оксикоболамина* (1000 мкг) в течение 6 дней. Далее в той же дозе препарат вводят 1 раз в неделю в течение месяца, а затем — длительно (пожизненно) 1 раз в 2 месяца.

Фармакотерапия других форм гастрита (гастродуоденита) заключается в 7—10-дневном курсе лечения с использованием комбинаций M₃-холинолитика *пиренцепина* по 25—50 мг *per os* 2 раза в день (утром и вечером за 30 мин до еды) и антацидного ЛС местного действия, например, *маалокса*, по 2 таблетки или 1 пакетик (15 мл) *per os* 3 раза в день через час после еды.

В тех случаях, когда гастрит протекает с симптомами гипомоторной дискинезии, применяют противорвотное ЛС *домперидон (мотилиум)*, оказывающее регулирующее и нормализующее действие на двигательную активность ЖКТ, по 1 таблетке *per os* 3—4 раза в день перед едой, комбинируя его прием с антацидными ЛС, например, *маалоксом*.

Фармакотерапию острого гастрита, протекающего с явлениями кровотечения из эрозированной слизистой оболочки желудка, рационально проводить следующим образом: в/в струйно медленно однократно вводят блокатор H_2 -гистаминовых рецепторов *ранитидин (зантак)* 100 мг (2 ампулы) или *фамотидин {квamatел, гастросидин}* в/в струйно медленно однократно 20 мг, растворив препарат в 5—10 мл изотонического раствора хлорида натрия, или в/в капельно, растворив препарат в 100 мл 5 %-го раствора глюкозы. Параллельно выбранный препарат принимают *per os* по 1 таблетке 2 раза в сутки утром и вечером. Вместо блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов можно в/в однократно ввести ингибитор H^+ -, K^+ -АТФазы *омепразол (зероцид)* 40 мг (1 флакон). Препарат растворяют в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия или 5 %-го раствора глюкозы и вводят капельно в течение 20—30 мин. Параллельно назначают прием препарата *per os* по 1 таблетке утром и вечером. Одновременно с внутривенным введением выбранного препарата назначают гастропротектор *сукраль-фат (вентер)* — 12 таблеток (6 г). При продолжении кровотечения дозу препарата можно увеличить до 15 г. Терапия продолжается до исчезновения клинических симптомов заболевания. Такая схема острого эрозивного гастрита позволяет быстро остановить кровотечение и избежать хирургического вмешательства, а в ряде случаев — и переливания крови.

ГЛАВА 10

ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

10.1. Классификация противомикробных лекарственных средств

Не менее 20% из используемых в настоящее время в клинике ЛС приходится на долю противомикробных препаратов (антибиотики и синтетические противомикробные ЛС и т.д.). Это в первую очередь обусловлено широкой распространенностью инфекционных заболеваний, составляющих более 50 % известных болезней.

Одна из возможных классификаций противомикробных ЛС приведена ниже.

I . АНТИБИОТИКИ

1. БАКТЕРИОСТАТИЧЕСКИЕ АНТИБИОТИКИ

Антибиотики - ингибиторы синтеза РНК и бел^{ка} в микробной клетке

Антибиотики группы макролидов и азалидов:

14-членные макролиды— диритромицин, олеандомицин, рокситромицин, эритромицин;

15-членные макролиды или азамиды — азитромицин;

16-членные макролиды— джосамицин, мидекамицин, спирамицин.

Антибиотики группы тетрациклина:

естественные (природные) тетрациклины — окситетрациклин, тетрациклин;

полусинтетические тетрациклины — доксициклин, метациклин, миноциклин.

Антибиотики Группы ЛИНКОЗАМИДОВ — клиндамицин, линкомицин.

Антибиотики группы амфеникола (хлорамфениколы) — левомецетин, синтомицин.

Антибиотики группы фузидина —фузидат, фузидин, фузидин-натрий.

2, БАКТЕРИЦИДНЫЕ АНТИБИОТИКИ Антибиотики -

ингибиторы синтеза стенки микроорганизмов

*АНТИБИОТИКИ, СОДЕРЖАЩИЕ В СВОЕЙ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ β-ЛАКТАМНОЕ КОЛЬЦО
(β-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ)*

Антибиотики группы пенициллина:

естественные (природные) пенициллины — бензилпенициллина калиевая соль, бензилпенициллина натриевая соль, бензилпенициллина новокаиновая соль, бицилин-1, бицилин-3, феноксиметилпенициллин (кислотоустойчивый препарат, применяемый per os);

полусинтетические пенициллины широкого спектра действия, разрушаемые пенициллиназой (аминопенициллины) — амоксициллин, ампициллин, бакампициллин;

полусинтетические пенициллины широкого спектра действия, разрушаемые пенициллиназой, активные в том числе и против синегнойной палочки (антисинегнойные антибиотики):
карбокспенициллины — карбенициллин, карфециллин, тикарциллин; *уреидопенициллины* — азлоциллин, мезлоциллин, пиперациллин;

полусинтетические пенициллины, резистентные к пенициллиназе (изоксазолпенициллины, антистафилококковые пенициллины) — клоксациллин, оксациллин, флуклоксациллин;

комбинированные препараты, содержащие в своем составе ингибиторы (3-лактамаз — ко-амоксиклав (амоксициллин + клавулановая кислота), **уназин** (ампициллин + сульбактам), **тиментин** (тикарциллин + + клавулановая кислота), **тазоцин** (пиперациллин + тазобактам).

Антибиотики группы цефалоспоринов:

цефалоспорины I поколения:

кислотоустойчивые цефалоспорины (цефалоспорины, применяемые, *per os*) — цефадроксил, цефалексин, цефрадин;

кислотонеустойчивые цефалоспорины (цефалоспорины, применяемые только парентерально) — цефазолин, цефалоридин, цефалотин;

цефалоспорины II поколения:

кислотоустойчивые цефалоспорины (цефалоспорины, применяемые *per os*) — цефаклор, цефуросксим-аксетил; *кислотонеустойчивые цефалоспорины* (цефалоспорины, применяемые только парентерально) — цефамандол, цефокситин, цефотетан, цефуросксим;

цефалоспорины III поколения:

кислотоустойчивые цефалоспорины (цефалоспорины, применяемые *per os*) — цефиксим, цефтибутен;

кислотонеустойчивые цефалоспорины (цефалоспорины, применяемые только парентерально) — цефодизим, цефоперазон, цефотаксим, цефтриаксон;

\

цефалоспорины IV поколения:

кислотонеустойчивые цефалоспорины (цефалоспорины, применяемые только парентерально) — цефпи-ром, цефипим;

комбинированные препараты, содержащие в своем составе ингибитор р-лактамаз — сульпера-зон (цефоперазон + сульбактам).

Антибиотики группы карбапеномов:

карбапены I поколения — тиенам, имипемен;

карбапены II поколения — меропемен.

Антибиотики группы монобактамов — азтреонам.

АНТИБИОТИКИ, НЕ СОДЕРЖАЩИЕ В СВОЕЙ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ (3-ААКТАМНОГО КОЛЬЦА

Антибиотики группы ГЛИКОПептидов — ванкомицин, тейкопланин. **Другие**

антибиотики — ристомидин, фосфомидин.

Антибиотики, нарушающие структуру (проницаемость) цитоплазматической мембраны

Антибиотики Группы ПОЛИМИКСИНа — полимиксин В, полимиксин Е, полимиксин М.

Антибиотики - ингибиторы синтеза РНК и белка в микробной клетке

Антибиотики группы аминогликозидов:

аминогликозиды I поколения — *естественные (природные) аминогликозиды* — канамицин, мономицин, неомицин, стрептомицин;

аминогликозиды II поколения — *естественные (природные) аминогликозиды* — гентамицин, сизомицин, тобрамицин;

аминогликозиды III поколения — *полу синтетические аминогликозиды* — амикацин, изепамицин, нетилмицин.

Антибиотики группы ансамицина — рифампицин, рифамицин, рифаксимин.

II. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

1. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, НАРУШАЮЩИЕ СИНТЕЗ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ (ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА БАКТЕРИОСТАТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ)

Сульфаниламидные лекарственные средства:

сульфаниламиды короткого действия — норсульфазол, стрептоцид, сульфадимезин;

сульфаниламиды средней продолжительности действия — сульфаметоксазол, сульфазип;

сульфаниламиды длительного действия — сульфадиметоксин, сульфапиридазин;

сульфаниламиды сверхдлительного действия — сульфадоксин, сульфален;

сульфаниламиды для лечения инфекций желудочно-кишечного тракта (*сульфаниламиды местного действия*) — сульгин, фталазол;

комбинированные препараты, содержащие в своем составе триметоприм, — ко-тримаксозол, бисептол (сульфаметоксазол + триметоприм); сульфатон (сульфамонетоксин + триметоприм).

2. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВОМЖРОБНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, НАРУШАЮЩИЕ СИНТЕЗ ДНК МИКРООРГАНИЗМОВ (ИНГИБИТОРЫ ДИК-ТИР АЗЫ)

Противомикробные лекарственные средства производные хинолона:

хинолоны I поколения (препараты, оказывающие преимущественно бактерицидное действие) — оксолиновая кислота, налидиксовая кислота, пиромидиевая кислота;

хинолоны II поколения или 8-окси-хинолоны (препараты преимущественно бактериостатического действия) — нитроксолин, энтероседив;

хинолоны III поколения или фторхинолоны (препараты бактерицидного действия) — монофторхинолоны, руфлоксацин, ципрофлоксацин, дифторхинолоны, ломефлоксацин, спарфлоксацин, трифторхинолоны, тосуфлоксацин, флероксацин.

3. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, НАРУШАЮЩИЕ СИНТЕЗ ДНК МИКРООРГАНИЗМОВ

Противомикробные лекарственные средства производные нитрофуранов (препараты преимущественно бактериостатического действия) — фурацилин, фуразолидон, фурадонин.

Противомикробные лекарственные средства производные нитроимидазола (препараты бактерицидного действия) — метронидазол, орнидазол, тинидазол.

К противомикробным ЛС относятся антибиотики, сульфаниламиды, хинолины, а также препараты близкого к ним механизма действия.

Фармакотерапия противомикробными ЛС является этиотропной терапией, так как направлена непосредственно на устранение причины, вызвавшей заболевание — микробной инфекции.

Противомикробные ЛС можно отнести к особой группе препаратов, обладающих избирательной (селективной) токсичностью к патогенным для человека микроорганизмам, при этом в терапевтических концентрациях не оказывающих повреждающего действия на организм человека.

Как правило, в основе избирательной токсичности противомикробных ЛС лежит их способность селективно подавлять биохимические процессы, обеспечивающие жизнедеятельность микроорганизмов. При этом противомикробные ЛС не должны оказывать какого-либо существенного влияния на биохимический статус организма человека.

Бактерии в зависимости от строения своей клеточной стенки и особенностей ее химического состава делятся на грамположительные и грамотрицательные.

Термины грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы предложил в 1884 г. датский врач Г. Грам (H. Ch.Gram), который показал, что при окрашивании бактерий генцианвиолетом некоторые из них прочно фиксируют краситель — грамположительные микроорганизмы, а некоторые из них не окрашиваются — грамотрицательные микроорганизмы. Позднее было показано, что способность микроорганизмов фиксировать или не фиксировать на себе краситель обусловлена особенностью строения их клеточной оболочки.

Отличительной особенностью бактерий является то, что их цитоплазматическая мембрана окружена снаружи внешней жесткой оболочкой — клеточной стенкой. Клеточная оболочка служит каркасом бактериальной клетки и обеспечивает постоянство ее «внешнего вида» — формы (например, шаровидная — стрептококк, палочковидная — кишечная палочка, спиралевидная — холерный вибрион и т.д.).

У грамотрицательных бактерий (кишечная палочка, палочка чумы, палочка брюшного тифа, гонококк, менингококк, бактерия дизентерии Григорьева-Шиги и т.д.) над ригидным слоем расположена наружная мембрана, представляющая собой липидный бислой (рис. 35). Этот липидный бислой пронизан специфическими белками — *пори нами*, через которые гидрофильные вещества могут проникать к цитоплазматической мембране бактерий.

У грамположительных бактерий (пневмококки, стрептококки, стафилококки, гемофильные палочки и т.д.) цитоплазматическая мембрана снаружи окружена ригидным слоем (мукопептидный слой или *пептидогликан*). Между ригидным слоем и наруж-

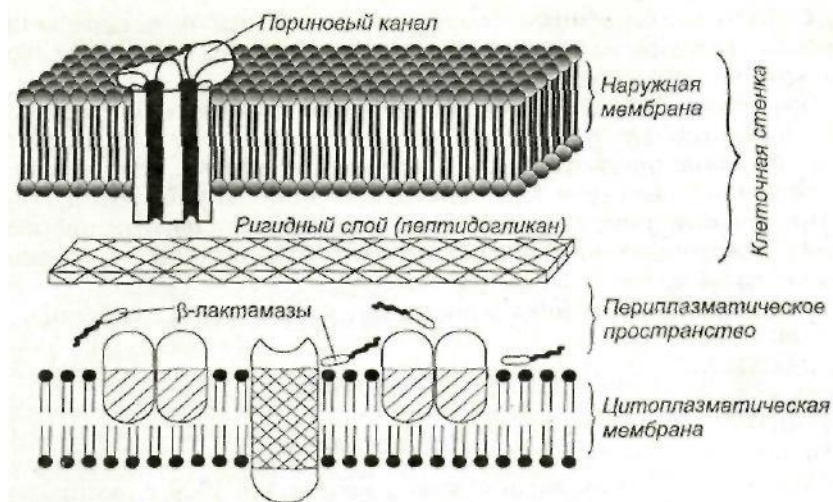


Рис. 35. Строение клеточной стенки грамотрицательных микроорганизмов

ной цитоплазматической мембраной располагаются так называемые *периплазматические пространства* (рис. 36).

Противомикробные ЛС могут оказывать на микроорганизмы как *бактериостатическое* (тормозящее или замедляющее рост бактерий), так и *бактерицидное* (вызывающее гибель бактерий) действие.

Необходимо отметить, что противомикробные ЛС, обладающие бактериостатическим действием, лишь тормозят развитие бактерий, и в случае их отмены возможно возобновление роста патогенных микроорганизмов, т.е. возобновление инфекционного процесса. Следовательно, действие бактериостатических препаратов *обратимо*.

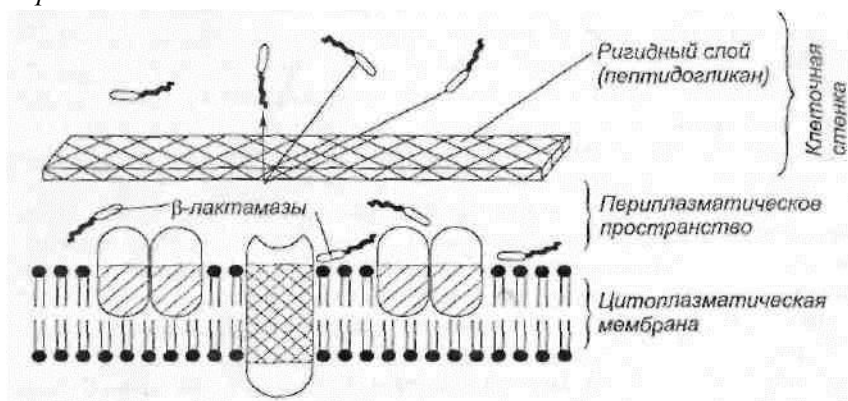


Рис. 36. Строение клеточной стенки грамположительных микроорганизмов

Принципиально можно выделить, как минимум, четыре механизма, благодаря которым противомикробные ЛС оказывают свое бактериостатическое и бактерицидное действие:

- угнетение синтеза клеточной стенки бактерий (ригидного слоя — пептидогликана);

- нарушение проницаемости клеточной мембраны или активного транспорта веществ через клеточную мембрану бактерий;

- нарушение процессов синтеза белка бактериальными рибосомами (внутриклеточными органеллами, ответственными за синтез белка в клетке);

- угнетение синтеза нуклеиновых кислот в клетках бактерий.

10.2. Антибиотики

10.2.1. Пенициллины

История создания антибиотиков началась в 1929 г., когда английский биолог А.Флеминг сообщил о лизисе колонии стафилококков грибами рода *Penicillium*. Однако все его попытки получить чистое бактерицидное вещество не привели к успеху. Лишь в 1940 г. Е.Чейну с сотрудниками удалось выделить чистую культуру первого пенициллина, а в 1957 г. тот же Е.Чейн получил первый полусинтетический пенициллин. В России первые высокопродуктивные штаммы пенициллина получены профессором З.В.Ермольевой в 1942 г.

В настоящее время в широкой клинической практике используются следующие пенициллины:

- природные (бензилпенициллин и бициллин и др.);

- полусинтетические широкого спектра действия, разрушаемые пенициллиназой (ампициллин, амоксициллин, бакампициллин и др.); эта группа пенициллинов активна против большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов;

- полусинтетические широкого спектра, разрушаемые пенициллиназой, активные в том числе против синегнойной палочки: карбоксипенициллины (карбенициллин, карфециллин и др.) и уреидопенициллины (азлоциллин, мезлоциллин, пиперациллин и др.); антибиотики этой группы активны в основном против грамотрицательной флоры;

- полусинтетические, резистентные (устойчивые) к пенициллиназе (клоксациллин, оксациллин и др.) — изоксазолпенициллины; эту группу пенициллинов также называют антистафилококковыми пенициллинами;

- комбинированные, например, ампиокс (ампициллин + оксациллин).

Противомикробная активность пенициллинов связана со способностью оказывать **бактерицидное** действие на чувствительные к ним микроорганизмы, находящиеся в фазе роста.

Бактерицидное действие пенициллинов обусловлено их способностью:

- тормозить синтез ригидного слоя клеточной стенки микроорганизмов;

- связываться со специфическими рецепторами (пенициллин-связывающими белками) цитоплазматической мембраны микроорганизмов;

- активировать аутолитические ферменты клеточной стенки микроорганизмов.

Пенициллины проявляют свое бактерицидное действие только во время синтеза ригидной оболочки микроорганизмов, т.е. только в фазе их роста.

Как уже было отмечено выше, антибиотики группы пенициллина подразделяются на устойчивые (резистентные) и разрушающиеся пенициллиназой.

Особенность химической структуры антибиотиков группы пенициллина заключается в том, что все они содержат так называемое (З-лактаманное кольцо (подобное р-лактаманное кольцо содержат и антибиотики цефалоспорины, монобактамы и карбапенемы, отсюда и их название — (З-лактаманные антибиотики).

Ряд патогенных микроорганизмов (например, гонококки, кишечная палочка, многие стафилококки и т.д.) вырабатывают особые ферменты — р-лактамазы, которые располагаются на наружной поверхности цитоплазматической мембраны и/или в периплазматическом пространстве. Р-лактамазы (пенициллиназы) вызывают расщепление Р-лактаманного кольца пенициллинов с образованием биологически неактивной *пеницилтановой* кислоты, в силу чего антибиотик теряет свою противомикробную активность.

У грамотрицательных микроорганизмов Р-лактамазы локализуются в периплазматическом пространстве, а у грамположительных они свободно диффундируют в окружающую бактерию среду (см. рис. 35, 36).

Пенициллины, Р-лактаманное кольцо которых разрушается Р-лактамазами (пенициллиназами), относятся к группе *пенициллиназо-неустойчивых* антибиотиков.

Резистентные (устойчивые) к пенициллиназам пенициллины содержат в структуре Р-лактаманного кольца специальные радикалы (химические группы), защищающие антибиотик от расщепления Р-лактамазами. Такие антибиотики фармакологически активны против микроорганизмов, продуцирующих р-лактамазы.

Природные (естественные) пенициллины

В эту группу входят: бензилпенициллина калиевая соль, бензилпенициллина натриевая соль, бензилпенициллина новокаиновая соль, бициллин-1, бициллин-5, феноксиметилпенициллин и др.

Препараты этой группы активны в отношении грамположительных микроорганизмов (пневмококки; стрептококки; непро-

дуцирующие р-лактазу стафилококки; возбудители дифтерии; анаэробные спорообразующие палочки; палочка сибирской язвы), грамотрицательных кокков (менигококк, гонококк), а также в отношении спирохет, некоторых актиномицетов и ряда других микроорганизмов.

Бензилпенициллины действуют на микроорганизмы, находящиеся как внутри клетки, так и вне ее.

Механизм действия пенициллинов, а также других (5-лактamных антибиотиков обусловлен их способностью связываться с пенициллинсвязывающими рецепторами, расположенными на цитоплазматической мембране микроорганизмов. Связывание пенициллинов и других (3-лактamных антибиотиков с пенициллинсвязывающими рецепторами ведет к инактивации образующих их белков, что влечет за собой гибель микроорганизмов. Следовательно, именно уровень активности (3-лактamных антибиотиков, в частности пенициллинов, в отношении микроорганизмов определяется их аффинностью (сродством) к пенициллинсвязывающим рецепторам. Однако для взаимодействия с пенициллинсвязывающими рецепторами антибиотикам необходимо проникнуть из окружающей микроорганизмы среды через клеточную оболочку бактерий. Если у грамположительных микроорганизмов ригидная оболочка (пептидогликан) не является преградой для (3-лактamных антибиотиков, то клеточная оболочка грамотрицательных бактерий служит непреодолимым препятствием для проникновения препаратов к пенициллинсвязывающим рецепторам. Единственным путем для проникновения (3-лактamных антибиотиков через клеточную оболочку грамотрицательных бактерий служат пориновые каналы оболочки, которые представляют собой «воронкообразные» структуры и являются основным путем транспорта питательных веществ внутрь бактериальной клетки (см. рис. 35).

Фармакокинетика

■ Не- своей химической структуре бензилпенициллины представляют собой кислоту, в силу чего они легко растворимы в воде и нестойки. В качестве ЛС обычно используют их соли — калиевую, натриевую и т.д.

Все бензилпенициллины являются кислотонеустойчивыми препаратами, поэтому легко разрушаются в желудке под воздействием соляной кислоты. Кроме того, они могут инактивироваться и в кишечнике под действием (3-лактамаз, продуцируемых микрофлорой кишечника. Бензилпенициллины вводят п/к, в/м, а бензилпенициллина натриевую соль также в/в, эндолумбально и в полости тела (брюшную, плевральную и т.д.). Исключение составляет кислотоустойчивый препарат феноксиметилпенициллин, принимаемый per os.

После в/м введения препараты быстро всасываются в системное циркуляторное русло, терапевтическая концентрация препа-

ратов в крови достигается к 15—20-й минуте. Бензил пенициллина натриевая соль всасывается более медленно и при ее в/м введении терапевтическая концентрация препарата в плазме крови отмечается через 30—40 мин. Время поддержания терапевтической концентрации в плазме крови 3—4 ч. Поэтому суточную дозу бензилпенициллина распределяют на 4—6 введений.

Бензилпенициллины хорошо проникают в ткани легких, печени, почек, миометрий, несколько хуже в миокард.

Препараты легко проходят через мембраны клеток, находящихся в очаге воспаления, однако хуже проникают в костную и нервную ткань, через гематоэнцефалический барьер проходят плохо. Вместе с тем при менингите и гипоксических состояниях бензилпенициллины достаточно легко преодолевают гематоэнцефалический барьер. Это, по-видимому, обусловлено тем, что при менингите повышается проницаемость мозговых оболочек, снижается скорость активного транспорта бензилпенициллинов из цереброспинальной жидкости и повышается связь препаратов с ее белками.

Бензилпенициллины экскретируются почками путем фильтрации в неизмененном виде.

Бензилпенициллины длительного действия (бициллин-1 и бициллин-5) вводят только в/м соответственно 1 раз в неделю и 1 раз в месяц.

Кислотоустойчивый бензилпенициллин (феноксиметилпенициллин) обычно назначают 3 раза в сутки, как правило, при тяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваниях. Биодоступность препарата — 30—60 %. Связь с белками плазмы — до 80 %. Обычно феноксиметилпенициллин не используют для монотерапии, а комбинируют его с другими антибиотиками. Например, утром и вечером в/м вводят бензилпенициллина калиевую соль, а днем (2—3 раза) назначают per os феноксиметилпенициллин.

Побочное действие

Природные пенициллины малотоксичны. Однако наиболее частым и распространенным побочным действием этой группы пенициллинов являются аллергические реакции как немедленного, так и замедленного типа. Аллергические реакции на пенициллины возникают у 10—15 % пациентов, имеющих в анамнезе аллергию на какое-либо ЛС и другие алергизирующие агенты. Необходимо подчеркнуть, что к пенициллинам развивается **перекрестная аллергия**, т.е. если у пациента отмечена аллергическая реакция на бензилпенициллина натриевую соль, то при приеме феноксиметилпенициллина также разовьется аллергическая реакция. Возможно развитие перекрестной чувствительности не только к антибиотикам пенициллинового ряда, но и к цефалоспорином, а при применении бициллинов-1 и 5 следует учитывать возможность развития аллергической реакции к местному анестетику новокаину.

Противопоказания

Гиперчувствительность к антибиотикам группы пенициллина и цефалоспоринов. С осторожностью природные пенициллины следует назначать пациентам, страдающим бронхиальной астмой, крапивницей, сенной лихорадкой и т.д. Бензилпенициллина калиевую соль не следует назначать пациентам с гиперкалиемией и нарушениями ритма сердца. Бензилпенициллина натриевую соль не вводят эндолумбально пациентам, страдающим эпилепсией. Бензилпенициллин прокаин не следует назначать пациентам, страдающим коагулопатией (нарушением свертываемости крови).

Полусинтетические пенициллины широкого спектра действия, разрушаемые пенициллиназой, — аминопенициллины

В эту группу пенициллинов входят: *амоксициллин*, *ампициллин*, *бакампициллин* и др. Аминопенициллины более активны, чем природные пенициллины, в отношении грамотрицательных микроорганизмов (*сальмонеллы*, *шигеллы*, *протей*, *кишечная палочка*, *клебсиелла пневмонии* — палочка Фридлендера и др.), а также в отношении грамположительных микроорганизмов, чувствительных к природным пенициллинам.

Амоксициллин также эффективен в отношении спиралевидной бактерии *H. pylori*, являющейся причиной язвенной болезни желудка.

Однако аминопенициллины, так же, как и бензилпенициллины, инактивируются бактериями, продуцирующими (3-лактамазу. Поэтому в настоящее время в клиническую практику широко внедрены комбинированные препараты, содержащие в одной лекарственной форме пенициллиназоустойчивый и пенициллиназочувствительный пенициллины, например, *ампиокс* (*ампициллин* + *оксациллин*) или *клонаком Р* (*ампициллин* + *кловксациллин*).

Механизм противомикробного действия аминопенициллинов аналогичен природным пенициллинам и заключается в нарушении синтеза ригидной оболочки микроорганизмов на заключительном этапе ее синтеза (подробно см. стр. 346).

Фармакокинетика

Достаточно хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте. При приеме *per os*: биодоступность амоксициллина — 75—90 %, ампициллина — 35—50 %. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,5—2 ч. Препараты этой группы достаточно легко проникают в ткани и жидкости, включая перитонеальную жидкость, плевральный выпот, желчь, жидкость среднего уха, ткани легких, женских половых органов и т.д. Через гематоэнцефалический барьер у здоровых людей проникает плохо, однако накапливается в цереброспинальной жидкости у пациентов с менингитом. Аминопенициллины выводятся из организма в ос-

новном с мочой. Так, например, 80 % амоксициллина выделяется почками путем канальцевой экскреции, а 20 % — путем клубочковой фильтрации.

Аминопенициллины принимают 3—4 раза в сутки, а комбинированные лекарственные формы, содержащие пенициллиназоустойчивые пенициллины, — 2—3 раза в сутки.

Побочное действие

Аминопенициллины относительно малотоксичны. Однако ампициллин обладает специфической особенностью вызывать макулопапулезную сыпь, напоминающую сыпь при кори и краснухе. Обычно сыпь появляется на 5—10 день от момента начала приема ампициллина, чаще всего у пациентов, страдающих инфекционным мононуклеозом, у больных с патологией лимфоидной системы, а также вирусной инфекцией. Сыпь носит неаллергический характер и скорее всего вызвана выбросом в кровь токсинов погибших бактерий.

Противопоказания

Гиперчувствительность к антибиотикам группы пенициллина и цефалоспоринов, аллергические заболевания. При назначении амоксициллина — инфекционный мононуклеоз, лимфолейкоз; ампициллина — тяжелые нарушения функции печени, лактация; бакампициллина — тяжелые нарушения функции печени, почек, беременность, лактация, детский возраст.

Полусинтетические пенициллины, резистентные к пенициллиназе, — изоксазолпенициллины

В эту группу пенициллинов входят: **кловксациллин, оксациллин, флуокловксациллин** и др.

Как правило, препараты этой группы используют для лечения инфекционных заболеваний, вызванных продуцирующими р-лактамазу стафилококками, поэтому их еще называют антистафилококковые пенициллины.

Изоксазолпенициллины нарушают синтез ригидного слоя клеточной стенки и на последних этапах синтеза вызывают лизис (распад) бактериальных клеток (подробно см. стр. 346).

Фармакокинетика

Изоксазолпенициллины являются кислотоустойчивыми препаратами, поэтому помимо парентерального пути введения их можно назначать и per os. Однако вследствие того, что на их всасывание влияет прием пищи, пенициллины этой группы принимают per os за 1—1,5 ч до еды.

Препараты относительно хорошо всасываются в ЖКТ. их биодоступность колеблется в пределах 30—50 %. Максимальная кон-

центрация в плазме крови после приема оксациллина *per os* достигается через 60 мин, при в/м введении — через 30 мин, а клоксациллина — при приеме *per os* через 60—120 мин. Все препараты этой группы хорошо связываются с белками плазмы (88—95 %), вследствие чего плохо проникают через гематоэнцефалический барьер. Выводятся из организма с желчью и мочой. Однако оксациллин экскретируется преимущественно с желчью, поэтому при его применении у пациентов, страдающих заболеваниями почек, не требуется коррекция дозы препарата. Изоксазолпенициллины принимают 4—6 раз в сутки.

Побочное действие

Изоксазолпенициллины в меньшей мере, чем природные пенициллины, обладают аллергенностью. Вместе с тем, препараты этой группы могут вызывать нейтропению, понижать уровень гемоглобина в плазме крови, а также вызывать гематурию у детей. Некоторые изоксазолпенициллины, например, метициллин, обладают нейротоксическим действием.

Противопоказания

Повышенная индивидуальная чувствительность к антибиотикам группы пенициллина и цефалоспоринов, аллергические заболевания.

Полусинтетические пенициллины широкого спектра действия, активные, в том числе и против синегнойной палочки

К этой группе пенициллинов относятся *карбоксипенициллины* {*карбенициллин*, *тикарциллин* и др.) и *уреидопенициллины* (*азлоциллин*, *пиперациллин* и др.). Пенициллины этой группы обладают широким спектром противомикробного действия в отношении как г/амположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов. Однако они неэффективны в отношении бактерий, вырабатывающих р-лактамазу. Как правило, препараты этой группы используют для лечения заболеваний верхних дыхательных путей, скарлатины, сепсиса, менингита, абсцесса мозга, заболеваний желу--дочно-кишечного тракта, инфекций мочевыводящих путей, сифилиса, гонореи и т.д.

Механизм действия карбоксипенициллинов и уреидопенициллинов аналогичен таковому других пенициллинов и заключается в нарушении синтеза ригидной оболочки бактерий, находящихся в фазе роста (подробно см. стр. 346).

Фармакокинетика

Карбоксипенициллины. Карбенициллин является кислотоустойчивым антибиотиком, поэтому его применяют только парентерально. Однако его фениловый эфир карфециллин кислотоустойчив и применяется *per os*. Биодоступность карфециллина

крови после приема *per os* достигается через 1,5—2 ч.

Максимальная концентрация карбенициллина в плазме крови после в/м введения достигается через 60 мин. Препарат хорошо проникает в ткани и жидкости организма, выводится в основном с мочой.

Карбоксипенициллины обычно назначают 4 раза в сутки.

Уреидопенициллины. Они являются кислотонеустойчивыми антибиотиками и применяются только в/м и в/в. При в/м введении максимальная концентрация в плазме крови достигается через 30 мин. Препараты легко проникают во все ткани и жидкости организма, в том числе мозг, кости, сердце, предстательную железу. Выводятся в основном с мочой, создавая в ней высокие концентрации. Так как препараты этой группы накапливаются в моче в высокой концентрации, они эффективны при заболеваниях мочеполовой системы.

Уреидопенициллины обычно назначают 3 раза в сутки.

Побочное действие

Карбоксипенициллины и уреидопенициллины обладают узкой терапевтической широтой и вследствие этого — достаточно выраженными побочными эффектами. Помимо алергогенности, свойственной всем пенициллинам, они оказывают нефротоксическое и гематоксическое (лейкопения, тромбоцитопения, эозинофилия) действие, вызывают дисбактериоз кишечника, карбоксипенициллины вызывают гипокалиемию и гипернатриемию.

При использовании больших доз карбенициллина возможно развитие геморрагического и судорожного синдромов.

К карбоксициллинам и уреидоциллинам, в отличие от других пенициллинов, достаточно быстро развивается вторичная резистентность (устойчивость, невосприимчивость) микроорганизмов.

Различают первичную и вторичную резистентность. Под **первичной резистентностью** понимают изначальную нечувствительность микроорганизмов к данному противомикробному ЛС. Под **вторичной резистентностью** микроорганизмов понимают появление у микроорганизмов устойчивости к ранее подавляющему их жизнедеятельность противомикробному ЛС.

В основе первичной резистентности микроорганизмов к противомикробному ЛС могут лежать, как минимум, следующие причины.

способность микроорганизмов вырабатывать ферменты, инактивирующие противомикробное ЛС;

отсутствие у микроорганизмов специфических рецепторов, связываясь с которыми, противомикробное ЛС оказывает свое бактерицидное или бактериостатическое действие;

низкая проницаемость клеточной стенки бактерий для противомикробного ЛС;

неспособность противомикробного ЛС адсорбироваться на клеточной мембране микроорганизмов.

Механизмы развития вторичной резистентности микроорганизмов к антибиотикам группы пенициллинов достаточно сложны и многообразны, однако принципиально можно выделить:

плазмидную вторичную резистентность, которая развивается вследствие переноса от одного микроба к другому так называемого R-фактора (плазмиды), содержащего специальные вновь приобретенные микроорганизмами свойства, необходимые для их выживания в присутствии антибиотика;

хромосомную вторичную резистентность, которая развивается вследствие появления в очаге воспаления бактерий-мутантов, нечувствительных к данному противомикробному ЛС.

Противопоказания

Гиперчувствительность к антибиотикам группы пенициллина и цефалоспоринов, аллергические заболевания. Карбенициллин противопоказан при повышенной кровоточивости, язвенном колите, энтерите, инфекционном мононуклеозе, нарушении функции печени.

Взаимодействие пенициллинов с ЛС других групп

ЛС группы пенициллина являются синергистами антибиотиков: аминогликозидов, монобактамов, цефалоспоринов. Аминопенициллины комбинируют с антибиотиком левомецетином для лечения менингита, вызванного такой микрофлорой, как менингококки, пневмококки или гемофильной палочкой типа «В».

ЛС группы пенициллина несовместимы со следующими антибиотиками: макролидами, полимиксином М, тетрациклином, а также петлевым диуретиком фуросемидом, нестероидным противовоспалительным препаратом бутадионом и глюкокортикостероидами.

Не следует комбинировать антибиотики группы природных пенициллинов с бактериостатическими антибиотиками, так как в этом случае эффект пенициллинов уменьшается. Растворы бензилпенициллинов нельзя смешивать с растворами кислот, щелочей, спиртами, перекисью водорода и перманганатом калия.

Антибиотики группы аминопенициллинов понижают эффективность противозачаточных лекарственных средств, принимаемых per os (гравистат, овидон, ригевидон, тризистон и др.), усиливают всасывание сердечного гликозида дигоксина, антикоагулянтов непрямого действия (неодикумарин, синкумар, фенилин).

Пиперациллин удлиняет миорелаксацию, вызванную антидеполяризующими миорелаксантами, фармакологически не совместим с антибиотиками-аминогликозидами. При комбинации с цитостатиками и петлевыми диуретиками снижает уровень ионов K^+ в плазме крови.

В силу того, что пенициллины химически не совместимы с очень большим количеством ЛС различных групп, их следует всегда вводить в отдельном шприце.

10.2.2. Цефалоспорины

Цефалоспорины впервые были получены в 1945 г. из грибов вида *Serphalosporium*, которые продуцируют антибиотики, близкие по своей химической структуре к пенициллинам и так же как и они, активные в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Цефалоспорины относятся к р-лактамным антибиотикам (см. стр. 345).

Цефалоспорины, как и антибиотики группы пенициллина, оказывают на микроорганизмы *бактерицидное* действие, в основе которого лежит их способность:

- нарушать синтез ригидной оболочки бактериальной стенки в фазу роста;

- связываться со специфическим рецептором (пенициллинсвязывающим белком) на мембране микроорганизмов. Взаимодействие цефалоспоринов с пенициллинсвязывающим рецептором препятствует участию этих белков в синтезе клеточной оболочки бактерии;

- активизировать аутолитические ферменты клеточной стенкой микроорганизмов и, как следствие этого, их гибель.

Цефалоспорины подразделяют на четыре поколения.

В настоящее время антибиотики группы цефалоспоринов по частоте клинического применения занимают первое место. Это связано с тем, что они обладают целым комплексом положительных свойств, главными среди которых являются:

- широкий спектр антимикробного действия, охватывающий практически все микроорганизмы, за исключением хламидий, микоплазмы и ряда энтерококков;

- необратимое повреждающее действие на микроорганизмы (бактерицидное действие);

- резистентность (устойчивость) к р-лактазам стафилококков (цефалоспорины I и II поколения) и грамотрицательных бактерий (цефалоспорины III и IV поколения);

- хорошая переносимость цефалоспоринов больными и относительно небольшая частота развития побочных эффектов;

- удобство и простота дозирования.

Цефалоспорины I поколения

Препараты этого поколения можно подразделить на кислотоустойчивые (*цефалексин*, *цефрадин* и др. — их применяют per os) и кислотонестойчивые (*цефалотин*, *цефазолин* и др. — применяются только парентерально).

Препараты этой группы активны в отношении грамположительных кокков (стафилококки, стрептококки). В связи с этим основная область их применения — доказанная или предполагаемая стафилококковая инфекция, в том числе инфекционные поражения кожи и мягких тканей, легких, мастит, эндокардит, сепсис, инфекционные процессы в костях, суставах и т.д. Цефалоспорины I поколения также достаточно широко используют в хирургической практике для профилактики инфекционных осложнений при проведении операции на желчевыводящих путях, желудке и тонком кишечнике, органах малого таза, в травматологии, кардиохирургии. Обычно для этих целей используют цефазолин (в/м 1 г за 30 мин до дачи наркоза).

Цефалоспорины I поколения применяют для лечения неосложненного пиелонефрита, вызванного кишечной палочкой.

Фармакокинетика

При приеме перорально биодоступность кислотоустойчивых цефалоспоринов I поколения — 90—95 %, поэтому они практически не накапливаются в просвете кишечника. Вследствие этого их воздействие на флору кишечника крайне незначительно, что, естественно, уменьшает риск развития дисбактериоза.

Максимальная концентрация препаратов в плазме крови при приеме этих препаратов перорально достигается через 1—2 ч, а терапевтическая концентрация поддерживается 4—6 ч. При в/м введении цефалоспоринов I поколения максимальная концентрация в крови достигается через 30—60 мин, а терапевтическая концентрация поддерживается в плазме 4—6 ч. Связь с белками плазмы крови у цефазолина 80—85 %.

Препараты легко проникают через гистогематологические барьеры, однако через гематоэнцефалический барьер проникают плохо. Цефалоспорины также легко проникают через капсулы абсцессов и, что особенно важно, при этом не инактивируются продуктами распада тканей.

Выводятся в основном (60—80 %) с мочой в неизмененном виде, поэтому при наличии заболеваний почек необходима коррекция доз как при пероральном, так и при парентеральном введении препаратов.

Цефалоспорины II поколения

Препараты этого поколения можно подразделить на кислотоустойчивые (*цефаклор, цефуроксим-аксетил* — их применяют перорально) и кислотнеустойчивые (*цефуроксим, цефамандол, цефотетан* и др. — применяются только парентерально).

По влиянию на грамположительные микроорганизмы цефалоспорины II поколения близки препаратам I поколения, однако по отношению к грамотрицательным бактериям имеют более широкий спектр действия. Необходимо отметить, что цефалоспори-

ны II поколения не чувствительны к (3-лактамазам, продуцируемым палочкой инфлюэнцы, катаральным микрококком, кишечной палочкой и протеем мирабилис.

Антибиотики цефуроксим-аксетил и цефаклор являются основными ЛС для лечения инфекций дыхательных путей (синусит, средний отит, обострение хронического бронхита, пневмония) в амбулаторной практике.

Цефамандол и цефуроксим широко применяются для лечения тяжелых инфекций, вызванных палочкой инфлюэнцы (эпиглоттит — воспаление слизистой оболочки надгортанника; сепсис после спленэктомии).

Цефотетан обладает высокой противомикробной активностью в отношении анаэробной инфекции.

Цефуроксим, также как и цефалоспорины I поколения, является препаратом выбора для профилактики послеоперационных инфекций в торакальной, сердечно-сосудистой и абдоминальной хирургии, травматологии и ортопедии (в/м 1,5 г за 30 мин до наркоза).

Фармакокинетика

При приеме per os биодоступность кислотоустойчивых цефалоспоринов II поколения колеблется в пределах 50 %. Максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 1,5—2 ч и поддерживается на терапевтическом уровне 6—8 ч. После в/м введения цефуроксима максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 15—60 мин, а цефамандола — в течение 30—120 мин. Терапевтическая концентрация поддерживается в течение 4—8 ч.

Цефалоспорины II поколения легко проникают через гистогематические барьеры, однако через гематоэнцефалический барьер проникают плохо. Вместе с тем, у пациентов, страдающих менингитом, накапливаются в цереброспинальной жидкости. Выводятся в основном с мочой как путем секреции в канальцах почек, так и путем фильтрации в клубочках, поэтому у пациентов, страдающих заболеваниями почек, необходима коррекция доз препаратов как при их парентеральном, так и пероральном введении.

Цефалоспорины III поколения

Препараты этого поколения можно подразделить на кислотоустойчивые *цефиксим, цефлороксим* и др. — их применяют per os) и кислотонеустойчивые *цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим* и др. — применяются только парентерально).

Препараты этой группы имеют высокую противомикробную активность в отношении грамположительных микроорганизмов: семейства энтеробактерий, эшерихий, сальмонелл, протей, клебсиел, иерсиний, палочки инфлюэнцы, гонококков, менингококков. Кроме того, ряд цефалоспоринов III поколения (цефта-

зидим, цефтриаксон, цефоперазон, цефотаксим) активны в отношении синегнойной палочки. Цефалоспорины III поколения устойчивы к (3-лактамазам, продуцируемым грамотрицательными микроорганизмами).

Цефалоспорины III поколения широко используются для лечения тяжелых, как правило, госпитальных инфекций, вызванных в основном грамотрицательными бактериями, в том числе полирезистентными к другим противомикробным ЛС.

Цефтазидим в настоящее время рассматривают как препарат выбора при инфекционном процессе, вызванном синегнойной палочкой, в том числе в ситуациях, когда высок риск синегнойной инфекции (у онкологических больных, постреанимационных больных, пациентов, страдающих муковисцидозом).

Цефотаксим и цефтриаксон считают основными ЛС для лечения угрожающих жизни инфекций новорожденных, вызванных стрептококками, пневмококками, палочкой инфлюэнцы, энтеробактериями (пневмония, сепсис, менингит), а также для лечения инфекционных заболеваний у взрослых, вызванных устойчивыми к пенициллинам пневмококками и гонококками. Также отмечена определенная эффективность применения этих цефалоспоринов у пациентов, страдающих иммунодефицитом и аграну-лоцитозом.

Фармакокинетика

Биодоступность кислотоустойчивых цефалоспоринов III поколения при приеме per os колеблется в пределах 50 %. Максимальная концентрация в плазме крови после приема препаратов per os достигается через 1,5—3 ч, а терапевтическая концентрация поддерживается в течение 10—12 ч.

После в/м введения цефотаксима максимальная концентрация в плазме крови достигается через 30 мин, а терапевтическая концентрация поддерживается в течение 8—12 ч.

После в/м введения цефтриаксона максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1—3 ч, а терапевтическая концентрация поддерживается 12 ч и более. Препарат хорошо связывается с белками плазмы крови — 85—95 %.

После в/м введения цефтазидима его максимальная концентрация в плазме крови достигается через 60 мин, а терапевтическая концентрация препарата поддерживается в течение 8—12 ч.

Цефалоспорины III поколения хорошо проникают в ткани и жидкости организма (миокард; желчный пузырь; кожу; костную и легочную ткани; синовиальную, спинномозговую, перитонеальную, перикардальную жидкости; плевральный выпот; желчь; мочу; мокроту) и создают там высокие концентрации.

Большинство цефалоспоринов III поколения выделяются из организма с мочой путем клубочковой фильтрации. Исключение составляет цефтриаксон, который выводится как с мочой (50—

65 %), так и с желчью (35—50 %). Поэтому при его применении у пациентов, страдающих заболеваниями печени, требуется коррекция дозы препарата.

Цефалоспорины IV поколения

К этим препаратам относятся *цефпиром, цефипим*.

Все цефалоспорины IV поколения кислотонеустойчивы, в силу чего применяются только *парентерально*. Цефалоспорины IV поколения устойчивы к р-лактамазам, продуцируемым грамотрицательными микроорганизмами.

Препараты этой группы обладают широким спектром противомикробной активности. По активности в отношении устойчивых к метициллину стафилококков **они** близки к цефалоспори-нам I и II поколения и высокоэффективны в отношении грамположительных микроорганизмов, в том числе и синегнойной палочки.

Основное показание **к** их применению — тяжелые госпитальные инфекции, не чувствительные (резистентные) к другим противомикробным ЛС.

Цефалоспорины IV поколения широко используют при лечении тяжелых инфекций мочевыводящих путей, кожи, легочной ткани, инфекций дыхательной системы (абсцесс легкого, эмпиема плевры, тяжелые пневмонии), хирургических инфекциях (перитонит, абсцесс, флегмона, раневая инфекция), акушерско-гинекологических инфекциях (аднексит, эндометрит, параметрит, пельвиоперитонит, абсцесс бартолиновых желез и т.д.), бактериемии, сепсисе, инфекции у онкологических больных, а также у пациентов с иммунодефицитом и нейтропенией.

Фармакокинетика

Препараты этой группы применяются только парентерально. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,5—3 ч и поддерживается в течение 8—12 ч.

Цефалоспорины IV поколения в высоких терапевтических концентрациях определяются в большинстве тканей и жидкостей организма, в том числе в желчи, моче, перитонеальной жидкости, абсцессах, флегмонах, экссудате кожных волдырей, слизистом секрете бронхов, мокроте, ткани предстательной железы, аппендиксе. Выделяются препараты в основном с мочой путем клубочковой фильтрации, поэтому у пациентов с заболеваниями почек необходима коррекция дозы.

Побочное действие

Наименее токсичны цефалоспорины I поколения, в силу чего их наиболее часто используют в амбулаторной практике. Исключение составляют цефалоспорины I поколения цефалотин и цефалоридин. Цефалоспорины II, III, IV поколений более токсич-

ны и их, как правило, в основном используют в клинических условиях.

Цефалоспорины, так же как и пенициллины, достаточно часто вызывают аллергические реакции (18—20 %). Необходимо помнить, что возможно развитие перекрестной аллергии как между отдельными цефалоспоридами, так и между цефалоспоридами и пенициллинами.

Цефалоспорины I поколения, особенно цефалотин и цефалоридин, обладают нефротоксическим действием, которое реализуется в повреждении мембран клеток, выстилающих проксимальные канальцы нефрона.

Цефалоспорины могут оказывать нейротоксическое действие (нистагм, судороги, галлюцинации). Как правило, нейротоксическое действие развивается при парентеральном введении больших доз препаратов или при кумуляции их в организме у пациентов с хроническими заболеваниями почек.

Гематотоксическое действие цефалоспоринов (тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения) также может развиваться при кумуляции препаратов в организме, что, как правило, наблюдается у пациентов с нарушением выделительной функции почек.

Цефалоспорины II и III поколения могут нарушать синтез в организме витамина K и, как следствие этого, приводить к развитию геморрагии.

Цефалоспорины, особенно при длительном приеме в высоких концентрациях, могут оказывать гепатотоксическое действие, а у детей до 1 года возможно развитие ятрогенной ядерной желтухи.

На фоне лечения цефалоспоридами прием алкоголя может привести к развитию диареи, тошноты, рвоты, гиперемии лица и т.д. Это побочное действие цефалоспоринов обусловлено тем, что они понижают активность фермента, метаболизирующего алкоголь (дегидрогеназа ацетальдегида), т.е. цефалоспорины обладают антабусоподобным действием.

Одним из наиболее опасных побочных эффектов цефалоспоринов является их способность вызывать суперинфекцию. **Суперинфекция** — это повторное заражение инфекционным заболеванием на фоне незавершенного лечения инфекционного процесса, вызванное, как правило, другими патогенными микроорганизмами, устойчивыми к ЛС, применяемым для лечения первичной инфекции.

Многие цефалоспорины II и особенно III поколения являются неэффективными по отношению к ряду грамположительных организмов, особенно стафилококков. На фоне лечения инфекционного процесса этими цефалоспоридами возможен интенсивный рост стафилококков, сопровождающийся развитием вторичного инфекционного процесса, т.е. суперинфекцией.

Необходимо также подчеркнуть, что цефалоспорины оказывают местнораздражающее действие. Их внутримышечные инъекции

болезненны, поэтому перед использованием их необходимо разводить раствором новокаина. На месте в/в введения возможно развитие флебитов.

Противопоказания

Гиперчувствительность к антибиотикам группы цефалоспоринов и пенициллинов, аллергические заболевания.

Ряд цефалоспоринов (цефазолин, цефалексим, цефрадин, цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефиксим и многие другие) противопоказаны при беременности и кормлении грудью.

Детям младшего возраста противопоказано назначение цефамандола, цефиксима (до 6 мес), цефтриаксона (до 2—5 лет) и цефипима (детям и подросткам).

Цефуроксим, цефаклор, цефотаксим, цефтриаксон противопоказаны пациентам с заболеваниями ЖКТ, в том числе кровотечениями (в анамнезе) и неспецифическим язвенным колитом, энтероколитом и т.д., вызванными применением противомикробных ЛС.

Взаимодействие с ЛС других групп

Цефалоспорины I поколения не комбинируют с ЛС, обладающими нефротоксическим действием (антибиотиками полимиксином и амфотерицином В, петлевыми диуретиками фуросемидом и этакриновой кислотой, нестероидным противовоспалительным препаратом индометацином и т.д.).

Лекарственные средства для лечения подагры пробеницид замедляет выделение с мочой таких препаратов, как цефадроксил, цефуроксим, цефамандол, цефотаксим и, тем самым, способствует их кумуляции в организме.

В одном шприце цефалоспорины нельзя вводить с антибиотиками-аминогликозидами и ингибитором фосфодиэстеразы эуфиллином.

10.2.3. Комбинированные лекарственные средства, содержащие в своем составе р-лактамы антибиотики и ингибиторы р-лактамаз

Применение в клинике антибиотиков, содержащих в своей структуре (3-лактамное кольцо (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы) во многом ограничено тем, что они разрушаются под воздействием р-лактамаз, продуцируемых рядом микроорганизмов. С целью повышения эффективности и расширения спектра клинического применения этих антибиотиков их комбинируют в одной лекарственной форме с ингибиторами (3-лактамаз.

В настоящее время в клинической практике используются 3 ингибитора (3-лактамаз: клавулановая кислота, сульбактам и тазо-

бактам. Сами по себе ингибиторы (3-лактамаз обладают незначительной противомикробной активностью, однако способны необратимо подавлять активность (3-лактамаз, продуцируемых микроорганизмами. Вследствие этого комбинированное применение ингибиторов (3-лактамаз и (3-лактамных антибиотиков защищает последние от разрушения (гидролиза) под воздействием (3-лактамаз — «суицидальное» ингибирование.

Наиболее широко в клинике применяются следующие комбинированные препараты:

ампициллин + сульбактам;
пиперациллин + тазобактам;
тикарциллин + клавулановая кислота;
цефеперазон + сульбактам;
амоксиклав + клавулановая кислота.

В настоящее время эти комбинированные ЛС достаточно широко применяются в клинической практике. Так, например, *аугментин* (амоксиклав + клавулановая кислота) рассматривают как одно из наиболее эффективных ЛС для амбулаторного лечения инфекций дыхательных путей как у взрослых, так и у детей.

Бетамп (ампициллин + сульбактам) широко используется для лечения смешанной аэробно-анаэробной инфекции (перитонеальная, гинекологическая, раневая, остеомиелит, сепсис и т.д.). Также этот препарат с успехом применяют для лечения менингита, вызванного продуцирующими (3-лактамазу штаммами палочки инфлюэнцы.

Λ

10.2.4. Антибиотики-аминогликозиды

Антибиотики этой группы продуцируют лучистые грибы рода *Streptomyces* (стрептомицин); *Micromonospora* (гентамицин и др.) и *Actinomyces* (неомицин и др.). Антибиотики-аминогликозиды получили свое название в связи с особенностью химической структуры: в их молекуле присутствуют аминсахара, связанные с агликоновой частью молекулы гликозидной связью. Первый представитель этой группы антибиотиков стрептомицин был внедрен в широкую медицинскую практику в 1944 г. английским микробиологом А.Шатцом и рассматривался как одно из наиболее эффективных ЛС для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами.

В настоящее время в клинике присутствуют три поколения аминогликозидов:

I поколение — природные аминогликозиды {*стрептомицин, неомицин, мономицин, канамицин*);

II поколение — природные аминогликозиды {*гентамицин, сизомицин, тобрамицин* и др.);

III поколение — полусинтетические аминогликозиды {*амикацин, нетилмицин, изепамицин* и др.).

Все антибиотики этой группы действуют на микробную клетку бактерицидно и активны как в отношении покоящихся (зрелых) культур, так и микроорганизмов, находящихся в стадии пролиферации (размножения). В основе их бактерицидного действия лежит, с одной стороны, их способность нарушать структуру и функцию цитоплазматической мембраны микроорганизмов, а с другой стороны — нарушать синтез РНК (рибонуклеиновая кислота, участвует в синтезе клеточных белков) в рибосомах (внутриклеточные органеллы, в которых происходит синтез белка).

Препараты этой группы имеют широкий спектр противомикробного действия и активны как в отношении грамположительных кокков (золотистые и эпидермальные устойчивые к действию метициллина стафилококки), так и в отношении грамотрицательных микроорганизмов (гемофильные палочки, иерсинии, клебсиеллы, моракселлы, протей, сальмонеллы, шигеллы, энтеробактер, эшерихия и др.).

К гентамицину также чувствительны грамотрицательные кокабактерии франциселлы — возбудители туляремии; к стрептомицину и канамицину — микобактерии туберкулеза, а мономицину — дизентерийные амебы, лейшмании и трихомонады. Аминогликозиды II и III поколения эффективны в отношении синегнойной палочки. Аминогликозид III поколения изепамицин имеет еще более широкий спектр противомикробного действия и оказывают бактерицидное действие также на аэромонас, ацинетобактер, листерии, морганеллы, нокардии, цитробактер.

Однако к аминогликозидам устойчивы все виды неспорообразующих грамотрицательных анаэробов, поэтому при смешанной, аэробно-анаэробной инфекции аминогликозиды комбинируют с антианаэробными антибиотиками, например, цефалоспорином II поколения цефокситином.

В процессе лечения к аминогликозидам, так же как и к β -лактамным антибиотикам, развивается вторичная (приобретенная) резистентность (устойчивость).

Причины развития вторичной резистентности к аминогликозидам достаточно сложны, однако принципиально в основе формирования устойчивости микроорганизмов к препаратам этой группы лежат следующие механизмы:

- снижение способности аминогликозидов проникать через клеточную стенку микроорганизмов вследствие угнетения систем их трансмембранного транспорта;

- нарушение взаимодействия аминогликозидов с РНК микроорганизмов.

Однако основной причиной развития резистентности бактерий к аминогликозидам является их ферментная инактивация. Многие бактерии в процессе контакта с аминогликозидами начинают вырабатывать ферменты (ацетилтрансферазу, фосфотрансферазу и др.), инактивирующие аминогликозиды. В наибольшей

мере этой способностью обладают грамотрицательные бактерии кишечной группы и синегнойная палочка. В отличие от 3-лактамаз, инактивирующих (3-лактамные антибиотики, ферменты, инактивирующие аминогликозиды не выделяются во внеклеточное пространство и, следовательно, не действуют на препараты, находящиеся вне клетки. Все инактивирующие аминогликозиды ферменты локализируются или в цитозоле микроорганизма или в периплазматическом пространстве. Под действием ферментов, выделенных микроорганизмами, молекула аминогликозидов видоизменяется таким образом, что теряет свою способность проникать через цитоплазматическую мембрану и, следовательно, угнетать синтез РНК.

Аминогликозиды I поколения инактивируют более 15 ферментов и продуцируются различными бактериями, II поколения — лишь 10, а III — только 3. В силу этого, если у конкретного пациента аминогликозиды III поколения оказались неэффективными, бесполезно назначать этому больному аминогликозиды I и II поколения.

Приобретенная (вторичная) резистентность к аминогликозидам развивается быстро (в течение 5—7 дней). Это обусловлено тем, что количество вырабатываемых микроорганизмами ферментов, способных инактивировать аминогликозиды, в ходе лечения быстро возрастает. Поэтому в тех случаях, когда необходимо продолжение лечения, аминогликозиды комбинируют с антибиотиками других групп.

Фармакокинетика

Аминогликозиды являются высокополярными соединениями, в силу чего плохо растворяются в липидах и, следовательно, обладают низкой биодоступностью — при приеме per os всасывается не более 2 % препарата. Однако при инфекционных заболеваниях желудочно-кишечного тракта их биодоступность несколько возрастает (10—20 %).

Как правило, препараты этой группы вводят в/м, в тех случаях, когда у пациента нет грубых нарушений гемодинамики — в/в капельно или медленно болюсом в течение 5—7 мин. **Струйное быстрое в/в введение аминогликозидов недопустимо.** Возможно эндотрахеальное введение препаратов. Аминогликозиды также используют местно в виде мази, губок, глазных капель.

При в/м введении максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается в течение 30—90 мин и поддерживается на терапевтическом уровне в течение 8—12 ч.

Аминогликозиды хорошо распределяются в тканях и жидкостях организма. Препараты проникают в плевральную полость, синовиальную жидкость, бронхиальный секрет, желчь и т.д. Например, концентрация гентамицина в плевральной, перикардиальной, асцитической жидкостях составляет 50 % от уровня пре-

парата в плазме крови, а в перитонеальном экссудате при бактериальном перитоните — 30 %.

Аминогликозиды могут накапливаться в тканях внутреннего уха и коркового слоя почек, так как в клетках этих органов имеются специфические липиды, задерживающие антибиотики. Так, например, концентрация аминогликозидов в корковом слое почек может в 10 раз превышать концентрацию препаратов в плазме крови.

В норме аминогликозиды не проникают через гематоэнцефалический барьер, однако у пациентов, страдающих менингитом, концентрация препаратов в спинномозговой жидкости достигает 30—60 % от их уровня в плазме крови.

В организме аминогликозиды практически не метаболизируются и выводятся с мочой путем клубочковой фильтрации. Необходимо помнить, что у пациентов с нарушенной функцией почек период полувыведения препарата может увеличиваться до 7 раз, в силу чего у такого рода больных необходима коррекция дозы препаратов.

Побочное действие

- Аллергические реакции (кожная сыпь, ларингоспазм и т.д.). Аллергия, как правило, носит перекрестный характер, т.е. если у пациента имеется аллергия к гентамицину, то вероятность аллергии, например, к тобрамицину или сизомицину, достаточна велика.

- При быстром в/в введении аминогликозидов, особенно в больших дозах, возможно развитие нейромышечной блокады вплоть до остановки дыхания. Этот побочный эффект аминогликозидов обусловлен тем, что они понижают чувствительность Н-холинорецепторов к ацетилхолину. Риск развития этого осложнения возрастает при совместном применении аминогликозидов с анестетиками, миорелаксантами, переливании больших объемов цитратной крови, а также у недоношенных и новорожденных детей (в силу особенностей развития количество синтезирующегося в пресинаптических нервных окончаниях ацетилхолина у них существенно меньше, чем у взрослых). В случае развития нейромышечного блока, сопровождающегося нарушением дыхания, в/в вводят 10 %-й раствор кальция хлорида, 1 мл 0,1 %-го раствора атропина и через 1—2 мин после учащения пульса 1 мл 0,05 %-го раствора прозерина. При необходимости инъекции повторяют. Целесообразно проведение гемо- или перитонеального диализа.

- Ототоксичность (вестибулярные и слуховые расстройства, головокружение, нистагм, синдром Меньера, т.е. периодически возникающие приступы головокружения, сопровождающиеся тошнотой, рвотой, шумом в ушах, нистагмом, вегетативными нарушениями). В основе этого побочного эффекта аминогликозидов лежит их способность накапливаться в волосковых клетках корти-

евого органа (часть стенки улитки, содержащая рецепторный аппарат слухового анализатора) и вызывать их дегенеративные изменения. Аминогликозиды, как правило, вызывают необратимые кохлеарные (относящиеся к внутреннему уху) расстройства — глухоту, а у детей до 1 года — глухонмоту. Исключение составляют стрептомицин и гентамицин, которые, в основном, вызывают вестибулярные нарушения. Наиболее часто (10—25 %) ототоксическое действие оказывают амикацин, канамицин, мономицин и неомицин.

- Нефротоксичность (протеинурия, фосфолипидурия, повышение уровня креатинина и мочевины в плазме крови, возможно развитие олигурии). У пациентов, не страдающих заболеваниями почек, нефротоксическое действие аминогликозидов, как правило, обратимо. Наибольшей нефротоксичностью обладают амикацин, гентамицин, канамицин, тобрамицин.

Возможно также развитие полиневрита, нарушение всасывания в кишечнике, флебит на месте инъекций.

Противопоказания

Гиперчувствительность, неврит слухового нерва, тяжелая почечная недостаточность, уремия.

Канамицин противопоказан при заболеваниях печени и кишечной непроходимости.

Неомицин, сизомицин и тобрамицин противопоказаны при миастении, паркинсонизме, ботулизме.

Женщинам в период беременности не следует назначать амикацин, неомицин, сизомицин и тобрамицин.

В случае необходимости назначения сизомицина во время лактации кормление грудью следует прекратить.

Взаимодействие с ЛС других групп

Совместно с аминогликозидами, а также в течение 2—4 недель после их применения, пациентам нельзя назначать следующие ЛС:

миорелаксанты (тубокурарина хлорид, диплацин и др.), антидепрессанты (ниаламид, инказан, имипрамин и др.), антибиотики линкомицин, клиндамицин, препараты, содержащие соли магния, ввиду возможности развития нервно-мышечного блока и нарушения дыхания;

ототоксические ЛС — петлевые диуретики (фуросемид, этакриновую кислоту), антибиотики-полимиксины и ристомицина сульфат, так как возможно угнетение слуха;

нефротоксические ЛС — антибиотики, такие как цефалоспорины I поколения, карбокси- и уреидопенициллины, полимиксины, ристомицина сульфат, ванкомицин, амфотерицин В; противовирусные ЛС — ацикловир, генцикловир; петлевые диуретики — этакриновую кислоту и фуросемид; низкомолекулярные декстраны — полиглюкин, реополиглюкин; ЛС, содержащие золото

и платину; нестероидное противовоспалительное ЛС индометацин и т.д.;

сердечный гликозид дигоксин и антибиотик феноксиметилпенициллин из-за возможности нарушения их всасывания в кишечнике.

Аминогликозиды нельзя вводить в одном шприце с антибиотиками пенициллинами, цефалоспорины, левомицетином, антикоагулянт прямого действия гепарином, так как возможно образование осадка.

10.2.5. Антибиотики группы тетрациклина

Первый природный тетрациклин был выделен из грибов рода *Streptomyces aureofaciens* в 1948 г., а в 1950 г. из грибов рода *Streptomyces rimosus* был получен окситетрациклин.

В настоящее время в клинике широко используют 2 группы тетрациклинов: природные тетрациклины (**тетрациклин, окситетрациклин**) и полусинтетические тетрациклины (**доксциклин, метациклин, миноциклин**).

Все тетрациклины оказывают на микроорганизмы бактериостатическое действие. Тетрациклины проникают в микроорганизмы путем пассивной диффузии и частично за счет энергозависимого активного трансмембранного транспорта.

Чувствительные к тетрациклинам микроорганизмы накапливают в цитоплазме препарат, в результате чего его внутриклеточная концентрация намного выше, чем внеклеточная. Внутри бактериальной клетки тетрациклины обратимо связываются с рибосомами. Такое взаимодействие препаратов с рибосомами препятствует включению новых аминокислот в строящуюся пептидную цепь и нарушает синтез белка в бактериальной клетке, что в конечном итоге препятствует их делению. В отличие от антибиотиков, обладающих бактерицидным действием, тетрациклины оказывают на микроорганизмы *бактериостатическое* действие, вследствие этого после несвоевременной отмены приема тетрациклинов возможно восстановление роста микроорганизмов и, следовательно, возобновление инфекционного заболевания.

Тетрациклины широко применяются в клинике для лечения инфекционных заболеваний, вызванных как грамположительными, так и грамотрицательными микроорганизмами, в том числе риккетсиями, микоплазмами, хламидиями, рядом анаэробов и простейших, например, амёбами.

Тетрациклины являются высокоэффективными ЛС для лечения таких особо опасных инфекций как бруцеллез, боррелиоз, сибирская язва, туляремия, холера, чума, а также тяжелых инфекций, вызванных риккетсиями — лихорадка Ку, пятнистая лихорадка, сыпной тиф и т.д. Препаратами выбора в этих случаях являются **доксциклин** и **миноциклин**.

Доксициклин в комбинации с ЛС для лечения протозойных инфекций хинином эффективен для лечения малярии.

Тетрациклин и доксициклин также эффективны в отношении спиралевидной бактерии *H. pylori*, являющейся причиной возникновения язвенной болезни желудка.

Резистентность к тетрациклинам обычно развивается вследствие уменьшения их способности пассивно диффундировать (проникать) через клеточную оболочку бактерий или же перестройки генного аппарата микроорганизмов таким образом, что нарушаются связи тетрациклинов с рецепторами бактериальных рибосом. Резистентность, как правило, носит перекрестный характер не только между тетрациклинами, но и пенициллинами и аминогликозидами.

Фармако кинетика

Все тетрациклины являются кислотоустойчивыми препаратами, поэтому их можно применять *per os*. Кроме того, существуют лекарственные формы тетрациклина для в/м введения, а доксициклина — для в/в введения; тетрациклин и окситетрациклин используют также местно в виде мазей.

При приеме *per os* биодоступность тетрациклинов колеблется в пределах 50—65 %, исключение составляет доксициклин, биодоступность которого 95—98 %. Доксициклин имеет высокую связь с белками плазмы крови — 80—92 %.

При приеме *per os* максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2—3 ч и поддерживается на терапевтическом уровне в течение: 4—6 ч — для тетрациклина и окситетрациклина, 10—12 ч — для метациклина, до 24 ч — для миноциклина и доксициклина. При в/м введении тетрациклина максимальная концентрация в плазме крови достигается через 60—120 мин. Соответственно, частота их приема составляет: тетрациклина и окситетрациклина — 4 раза, метациклина — 2 раза и миноциклина и доксициклина — 1—2 раза в сутки.

Тетрациклины лучше всасываются, если их принимать за 60 мин до еды или через 3 ч после еды. Тетрациклины нельзя запивать молоком, так как они образуют с кальцием, содержащимся в молоке, нерастворимые соли.

Тетрациклины хорошо проникают в ткани и жидкости организма — желчь, плевральный выпот, синовиальную и асцитическую жидкости, накапливаются в зубах, костях, печени, селезенке, предстательной железе. В костях и зубах образуют нерастворимые комплексы с кальцием. Например, их концентрация в асцитической, плевральной или синовиальной жидкости может соответствовать концентрации препаратов в плазме крови, а концентрация тетрациклинов в тканях печени, легких, слизистой оболочке кишечника и в костях может в 10—15 раз превышать их концентрацию в плазме крови.

Однако тетрациклины плохо проникают через гематоэнцефалический барьер. Исключение составляет миноциклин, который накапливается в спинномозговой жидкости.

Тетрациклины выводятся с мочой путем клубочковой фильтрации и с желчью. Миноциклин и доксициклин выводятся преимущественно с желчью.

У пациентов с заболеваниями почек требуется коррекция дозы тетрациклинов. Однако доксициклин и миноциклин можно использовать при почечной недостаточности, тогда как у пациентов с заболеваниями печени их применение противопоказано.

Побочное действие

В отличие от пенициллинов и цефалоспоринов, тетрациклины относятся к группе токсичных ЛС, так как они не обладают избирательностью действия и нарушают деление как микробных клеток, так и клеток организма человека. Вследствие этого тетрациклины оказывают угнетающее действие на клетки крови (анемия, лейкопения, тромбоцитопения); нарушают сперматогенез; угнетают деление клеток слизистой оболочки кишечника, в результате этого развиваются диспепсия, эрозии и язвы слизистой кишечника и т.д.; нарушают синтез белка в организме, что особенно опасно у недоношенных и новорожденных детей, а также лиц пожилого и старческого возраста; у новорожденных детей, особенно недоношенных, нарушают развитие костей и зубов, возможно также повышение внутричерепного давления вплоть до летального исхода. При проявлении этого побочного эффекта тетрациклинов необходимо срочно произвести люмбальную пункцию с целью уменьшения внутричерепного давления.

Тетрациклины также оказывают гепато- и нефротоксическое действие.

Миноциклин может вызвать вестибулярные расстройства (головокружение, тошноту, рвоту, атаксию), а в/в быстрое введение доксициклина может вызвать развитие сердечной недостаточности и коллапс вследствие связывания ионов Ca^{++} в плазме крови.

Противопоказания

Гиперчувствительность к антибиотикам группы тетрациклина, тяжелые заболевания печени и почек, лейкопения; возраст до 8—9 лет (период формирования зубов), беременность, кормление грудью. Доксициклин противопоказан при порфирии, а метациклин — при сахарном диабете.

Взаимодействие с ЛС других групп

Тетрациклины несовместимы со следующими ЛС: антибиотиками-аминогликозидами (фармакологический антагонизм);

антибиотиками группы левомецетина (возможно усиление их гепатотоксичности);

непрямыми антикоагулянтами — неодикумарин, фенилин, синкумар и др. (возможно развитие кровотечений);

миорелаксантами — тубокурарина хлорид, диплацин и др. и препаратами, содержащими соли магния (возможно нарушение нейромышечной передачи);

противодиабетическими ЛС, применяемыми per os, — букарбан, глибенкламид, глиформин и др. (возможно развитие гипогликемии).

Тетрациклины нельзя совместно принимать per os с препаратами, содержащими соли цинка, меди, железа, противосудорожными лекарственными средствами (дифенин, карбамазепин и др.), сердечными гликозидами, так как они образуют в кишечнике водонерастворимые, невсасывающиеся комплексы. В случае необходимости совместного назначения препараты принимают с интервалом между приемом 2—3 ч.

Тетрациклины не смешивают в одном шприце с антибиотиками-макролидами, снотворными ЛС из группы барбитуратов (барбитал, фенобарбитал и др.), глюкокортикостероидами и прямым антикоагулянтом гепарином.

10.2.6. Антибиотики макролиды и азалиды

Первый антибиотик этой группы эритромицин был выделен из грибов рода *Streptomyces erythreus* в 1952 г. Несколько позже из грибов рода *Streptomyces antibioticus* был выделен другой представитель этой группы олеандомицин.

Эритромицин и олеандомицин относятся к группе природных макролидов, в которую также входят кларитромицин, спирамицин, джозамицин, мидекамицин. К полусинтетическим макролидам относятся азитромицин, миокамицин, рокситромицин, диригитромицин, флуригитромицин. Однако в настоящее время макролиды классифицируют исходя из особенностей их химической структуры и количества атомов углерода в их лактонном кольце.

I группа — 14-членные макролиды (*эритромицин, олеандомицин, рокситромицин, диригитромицин* и др.).

II группа — 15-членные макролиды (*азитромицин*; так как этот препарат имеет в своем составе атом азота, то в последнее время его относят к новой группе антибиотиков — азалидам).

III группа — 16-членные макролиды (*спирамицин, джозамицин, мидекамицин* и др.).

Различия в химической структуре макролидов определяют не только особенности фармакокинетики препаратов, но и спектр их противомикробного действия.

Все макролиды оказывают на микроорганизмы *бактериостатическое* действие. В основе бактериостатического действия мак-

ролидов лежит их способность взаимодействовать с рецепторами бактериальных рибосом, что влечет за собой подавление синтеза белка и, как следствие этого, замедление роста и размножения бактерий. Однако при относительно низкой плотности микроорганизмов макролиды, применяемые в высоких дозах, могут оказывать и бактерицидное действие, особенно в отношении бактерий, находящихся в фазе роста. Как правило, бактерицидное действие макролидов проявляется в отношении (3-гемолитических стрептококков группы А и пневмококков.

Первый представитель антибиотиков-макролидов *эритромицин* рассматривают как «золотой стандарт» макролидов. Эритромицин обладает высокой противомикробной активностью в отношении грамположительных кокков: Р-гемолитических стрептококков группы А, пневмококков, золотистого стафилококка, за исключением не чувствительных к метициллину (антибиотик группы пенициллина, устойчивый к действию р-лактамаз) штаммов бактерий. Эритромицин подавляет рост возбудителя коклюша, палочки дифтерии, возбудителя эритразмы, моракеллы, легионеллы, хламидий, микоплазмы, уреаплазмы. В определенной степени эритромицин эффективен в отношении гемофильной палочки возбудителя раневой инфекции при укусах животных. Однако эритромицин неэффективен в отношении грамотрицательных микроорганизмов вида энтеробактер, псевдомонад и т.д. вследствие того, что не может проникнуть через их клеточную оболочку.

Кларитромицин и джозамицин также эффективны в отношении спиралевидной бактерии *H. pylori*, способствующей формированию язвенной болезни желудка.

Макролиды достаточно эффективны в отношении пиогенных кокков, однако азитромицин превосходит остальные препараты этой группы по своей активности в отношении гонококков. Все макролиды обладают приблизительно одинаковой активностью в отношении пневмококков, однако 16-членные макролиды (спирамицин, джозамицин) эффективны в отношении пенициллин-резистентных (устойчивых к действию антибиотиков группы пенициллина) штаммов пневмококков. Все макролиды обладают достаточно высокой активностью в отношении хламидий, микоплазмы и уреаплазмы. Мидекамицин превосходит остальные макролиды по своей противомикробной активности в отношении генитальных микоплазм.

Кларитромицин, в меньшей мере азитромицин и эритромицин, эффективны в отношении возбудителя лепры. Эти макролиды эффективны в отношении внутриклеточного комплекса *M. avium*, который является одним из наиболее частых возбудителей присоединившихся инфекций у пациентов, страдающих СПИДом.

Приобретенная (вторичная) резистентность к макролидам развивается достаточно быстро, в силу чего курс лечения препарата-

ми этой группы не должен превышать 7 дней, в случае необходимости продолжения терапии макролиды комбинируют с антибиотиками других групп. В основе приобретенной резистентности могут лежать следующие механизмы:

изменение структуры рибосом микроорганизмов таким образом, что они становятся нечувствительными к макролидам. Этот процесс катализируется специальными ферментами — метилаза-ми, в результате чего нарушается способность макролидов связываться с рецепторами, расположенными на рибосомах и, следовательно, блокируется их противомикробное действие. Такой вид резистентности характерен для ряда штаммов стрептококков группы А, золотистого стафилококка, микоплазм, листерий, кампилобактеров и ряда других микроорганизмов. Этот вид приобретенной резистентности в медицинской литературе получил название «MLS-тип». Резистентность «MLS-типа», как правило, вырабатывается к 14-членным макролидам. К 16-членным макролидам резистентность «MLS-типа» не развивается;

инактивация макролидов путем ферментативного расщепления лактонного кольца макролидов. Способностью вырабатывать ферменты, инактивирующие макролиды, обладают бактерии штаммов энтеробактер;

активное удаление макролидов из бактериальной клетки. Такую способность в процессе лечения макролидами приобретают, например, эпидермальные стафилококки.

Фармакокинетика

Все антибиотики группы макролидов применяют per os, однако их кислотоустойчивость различна. Максимальной кислотоустойчивостью обладают олеандомицин и 16-членные макролиды. Однако таблетки и капсулы макролидов рекомендуется запивать щелочным питьем, например, щелочной минеральной водой. Помимо приема per os некоторые макролиды вводят в/в (эритромицин, спирамицин). Внутримышечные и подкожные инъекции не применяют ввиду выраженного местнораздражающего действия препаратов.

Биодоступность макролидов при приеме per os колеблется в пределах 30—70 %. После приема per os максимальная концентрация препаратов в плазме крови достигается через 1—3 ч, а терапевтическая концентрация поддерживается в течение: 5—6 ч — для эритромицина и олеандомицина, 20 ч и более — азитромицина, 8—12 ч — для остальных макролидов. В силу этого эритромицин и олеандомицин назначают 4 раза, азитромицин — 1—2 раза, а остальные макролиды — 2—3 раза в сутки.

Ряд макролидов имеет высокое сродство к белкам плазмы крови, например, джозамицин связывается с белками на 70—90 %, а кларитромицин — на 90 % и более. Однако большинство макролидов связывается с белками плазмы крови на 60—70 %.

Макролиды легко проникают через гистогематические барьеры, накапливаются в тканях и проникают через клеточные мембраны, в силу чего эти препараты эффективны при инфекциях, вызванных внутриклеточными возбудителями. Не менее важной особенностью фармакокинетики макролидов является то, что они захватываются фагоцитами, полиморфными лейкоцитами, а также макрофагами и транспортируются ими к очагу инфекции, где и высвобождаются в присутствии бактерий. При этом их концентрация в фагоцитарных клетках в 15—20 раз выше, чем во внеклеточной жидкости.

Концентрация макролидов в тканях и жидкостях организма в 10—50 раз выше, чем в плазме крови, и что важно, в очаге инфекции концентрация препаратов выше (в среднем на 20—30 %), чем в здоровых тканях.

Однако через гематоэнцефалический барьер макролиды проникают плохо, поэтому для лечения воспалительных заболеваний мозга, как правило, не используются.

Элиминируются макролиды, в основном, с желчью, где их концентрация может в 50 раз превышать их концентрацию в плазме крови. Необходимо помнить, что часть макролидов выделяется с желчью в кишечник и подвергается обратному всасыванию, что может играть определенную роль в кумуляции препаратов в организме. Кумуляции макролидов в организме способствует также любая патология печени, что, естественно, требует коррекции дозы препаратов.

Побочное действие

Макролиды относятся к группе малотоксичных антибиотиков. Побочные эффекты при их приеме возникают у 1—4 % пациентов, чаще при применении эритромицина и олеандомицина. При приеме макролидов возможно развитие диспепсических явлений, холестаза (застоя желчи), стоматитов и гингивитов.

При длительном применении эритромицина и кларитромицина, особенно у пациентов с нарушениями функции почек, возможно развитие обратимых ототоксических реакций. Также возможно развитие суперинфекции (грамотрицательные микроорганизмы, грибы рода Кандида) в желудочно-кишечном тракте и/или во влагалище.

На месте в/в введения возможно развитие флебитов. С целью профилактики флебитов необходимо растворить 1 мг антибиотика в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия, а затем в 100 мл 5 %-го раствора глюкозы и вводить в/в медленно в течение 30—60 мин, желательно с использованием инъектора.

Противопоказания

Гиперчувствительность к антибиотикам группы макролидов, тяжелые нарушения функции печени. Джозомицин противопока-

зан пациентам, страдающим нарушениями ритма сердца и снижением остроты слуха. Азитромицин, кларитромицин, рокситромицин противопоказаны беременным и кормящим матерям, а mideкамицин и эритромицин — только кормящим матерям.

Взаимодействие с ЛС других групп

Макролиды не следует назначать на фоне приема антацидных ЛС, содержащих соли алюминия или магния, так как они снижают всасывание антибиотиков.

14- и 16-членные макролиды нарушают в печени биотрансформацию таких ЛС, как антибиотик левомецетин, ингибитор фосфодиэстеразы теофиллин, блокатор H_2 -гистаминовых рецепторов циметидин, глюкокортикостероид метилпреднизолон, антикоагулянт непрямого действия варфарин, противосудорожный препарат карбамазепин, алкалоид спорыньи дигидроэрготамин и др. В результате этого снижается скорость их элиминации и они кумулируются в организме, что резко увеличивает риск развития их побочных эффектов.

Макролиды нельзя комбинировать с антибиотиком левомецетином из-за того, что они взаимодействуют с одними и теми же рецепторами на рибосомах бактерий. При их совместном назначении возникает конкурентный антагонизм, который снижает эффективность противомикробного действия препаратов.

Макролиды нельзя комбинировать с антигистаминными ЛС II поколения (астемизолом и терфенадином) из-за риска усиления их гепатотоксичности.

Эритромицин и олеандомицин нельзя комбинировать с антибиотиками-аминогликозидами, полимиксинами, гликопептидами (ванкомицин, капреомицин, тейкопланин), так как возможно усиление ототоксичности.

Макролиды химически не совместимы с витаминами группы В, витамином С, антибиотиками группы тетрациклина, левомецетином, цефалотином, прямым антикоагулянтом гепарином и противосудорожным ЛС дифенином, поэтому их нельзя вводить в одном шприце.

10.3. Клиническая фармакология синтетических противомикробных лекарственных средств

10.3.1. Сульфаниламидные лекарственные средства

В 1932 г. немецкими учеными Дж. Кларером (J. Klarer) и Ф. Миетзом (F. Mietzsch) был синтезирован красный краситель пронтозил и изучены его противомикробные свойства, а в 1935 г. Ф.Домагк (F.Domagk) сообщил, что пронтозил проявляет высокую активность в отношении гемолитического стрептококка. Было по-

казано, что в организме человека из прontosила образуется высокоэффективное лекарственное средство — сульфаниламид. С этого времени было синтезировано и внедрено в клиническую практику около 150 модификаций сульфаниламида.

В настоящее время в клинике используется достаточно большое количество синтетических ЛС группы сульфаниамидов:

сульфаниамиды короткого действия (*стрептоцид*, *норсульфазол*, *сульфадимезин* и др.);

сульфаниамиды средней продолжительности действия (*сульфазин*, *сульфаметоксазол* и др.);

сульфаниамиды длительного действия (*сульфаниридазин*, *сульфадиметоксин* и др.);

сульфаниамиды сверхдлительного действия (*сульфален*, *сульфадоксин* и др.);

сульфаниамиды для лечения инфекций желудочно-кишечного тракта — сульфаниамиды местного действия (*сульгин*, *фталазол* и др.);

комбинированные лекарственные формы сульфаниамидов: *ко-тримаксозол* (сульфаметоксазол + триметоприм); *сульфатон* (сульфамонометоксин + триметоприм) и т.д.

Механизм противомикробного действия сульфаниамидов обусловлен тем, что они являются структурными аналогами парааминобензойной кислоты (ПАБК). Микроорганизмам для осуществления своей жизнедеятельности необходима фолиевая кислота, которая синтезируется с участием ПАБК. Сульфаниамиды, попадая в клетку, вместо ПАБК вступают в реакцию образования фолиевой кислоты, в результате чего синтезируется функционально неактивный аналог фолиевой кислоты и, как следствие этого, рост микроорганизма прекращается. Таким образом, механизм противомикробного действия сульфаниамидов является типичным примером конкурентного антагонизма (между сульфаниамидами и ПАБК). Однако рост микроорганизмов может возобновиться при вытеснении сульфаниамидов избытком ПАБК или при преждевременном прекращении приема препаратов. Следовательно, сульфаниамиды оказывают на бактерии *бактериостатическое* действие.

Приобретенная (вторичная) резистентность к сульфаниаидам развивается относительно быстро. Механизм, за счет которого формируется приобретенная резистентность, может быть связан со следующими причинами:

мутации бактерий, в результате у них появляется способность вырабатывать избыточное количество ПАБК;

потеря проницаемости клеточной оболочки для сульфаниамидов.

Сульфаниамиды обладают достаточно широким спектром противомикробного действия — они подавляют рост как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов (иерей-

нии, клебсиеллы, сальмонеллы, стрептококки, стафилококки, пневмококки, гонококки, кишечная палочка, шигеллы и т.д.). Кроме того, некоторые сульфаниламиды (например, сульфами-ридазин и сульфамонетоксин) оказывают бактериостатическое действие на хламидии, токсоплазму, протей, нокардии и малярийные плазмодии. Необходимо подчеркнуть, что сульфаниламиды могут стимулировать рост риккетсий.

С середины 60-х годов в клиническую практику были внедрены комбинированные лекарственные формы сульфаниламидов. Как правило, сульфаниламиды в одной лекарственной форме комбинируют с триметопримом, **реже** — с пириметамином. Триметоприм и пириметамин ингибируют активность фермента дигидрофолатредуктазы, который играет важную роль в синтезе бактериальной ДНК. Таким образом, комбинация этих препаратов и сульфаниламидов приводит к значительному повышению (синергизму) противомикробной активности обоих ингредиентов.

Кроме того, комбинированные лекарственные формы сульфаниламидов обладают более широким спектром противомикробной активности (помимо вышеперечисленных микроорганизмов, они оказывают бактериостатическое действие на актиномицеты, аэромонады, гемофильные палочки, легионеллы, пневмоцисты) и лучше переносятся пациентами.

Фармакокинетика

Фармакокинетика сульфаниламидов различна и обусловлена особенностями их химической структуры.

Все сульфаниламиды можно применять per os. Существуют лекарственные формы сульфаниламидов для внутримышечного (например, сульфален) и внутривенного введения (например, сульфацил, норсульфазол), а также лекарственные формы для наружного местного применения (мази, например, стрептоцидовая, сульфатиазола серебра).

Сульфаниламиды, за исключением сульфаниламидов, применяемых для лечения инфекций желудочно-кишечного тракта, хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте (как правило, в тонком кишечнике), их биодоступность колеблется в пределах 65—90 %, а биодоступность сульфамонетоксина составляет 70—100 %. Максимальная концентрация в плазме крови препаратов короткого действия достигается за 1—2 ч, средней продолжительности действия — за 2—4 ч, а препаратов длительного и сверхдлительного действия — 4—8 ч. Препараты короткого действия назначают 4—6 раз, средней продолжительности — 3—4 раза, длительного действия — 1—2 раза, а сверхдлительного действия — 1 раз в сутки.

Сульфаниламиды на 50—90 % связываются с белками плазмы крови, исключение составляют стрептоцид и сульфацил (не более 20 %). Сульфаниламиды имеют высокое сродство к белкам

плазмы крови, вследствие чего могут вытеснять из связи с белками другие лекарственные средства и тем самым увеличивать концентрацию свободной (активной, не связанной с белками) фракции последних в плазме. Резкое увеличение концентрации вытесненных ЛС в плазме крови может повлечь за собой проявление их побочных эффектов.

Препараты этой группы достаточно легко проникают в ткани и жидкости организма, в том числе в легкие, ткани среднего уха, миндалины, плевральную, синовиальную, асцитическую жидкости.

Биотрансформация сульфаниламидов происходит в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, печени и почках. Как правило, метаболиты сульфаниламидов не обладают противомикробной активностью. При закислении мочи сульфаниламиды могут выпадать в осадок и вызывать повреждение эпителия почечных канальцев. Экскретируются сульфаниламиды преимущественно путем гломерулярной фильтрации. Часть сульфаниламидов присутствует в моче в виде метаболитов, а часть — в неизменном виде, что позволяет использовать сульфаниламиды для лечения инфекционных поражений мочевыводящего тракта, так как концентрация активной формы препарата в моче в 10—20 раз превышает его концентрацию в плазме крови. Сульфаниламиды длительного и сверхдлительного действия экскретируются с мочой медленно, что обеспечивает сохранение их высокой концентрации в плазме крови. Замедление экскреции этой группы сульфаниламидов обусловлено двумя процессами:

- высокой степенью связывания с белками плазмы крови;
- интенсивной реабсорбцией в почечных канальцах.

Сульфаниламиды местного действия (невсасывающиеся сульфаниламиды) экскретируются преимущественно с калом. Препараты этой группы назначают 4—6 раз в сутки.

Побочное действие

Сульфаниламиды вызывают разнообразные побочные реакции, которые наблюдаются у 5—10 % пациентов, принимающих препараты этой группы. Все сульфаниламиды обладают аллергенностью. Аллергия на сульфаниламиды, как правило, носит перекрестный характер. Следует помнить, что перекрестная аллергия развивается не только между отдельными сульфаниламидами, но и с ЛС, близкими к ним по химической структуре, например, петлевыми диуретиками (фуросемид, этакриновая кислота), пероральными противодиабетическими ЛС — производными сульфанилмочевины (букарбан, бутамид, глипизид и др.), мочегонными ЛС — ингибиторами карбоангидразы (диакарб), тиазидными диуретиками (гипотиазид и др.) и т.д. Аллергия на сульфаниламиды проявляется, как правило, кожными высыпаниями, зудом, фотосенсибилизацией кожи. Реже встречаются стоматиты, конъюнктивиты, узелковый полиартрит, синдром Стивенса-Джонсона.

Так как механизм действия сульфаниламидов связан с их способностью угнетать синтез фолиевой кислоты, то при их длительном приеме могут появиться симптомы недостаточности фолиевой кислоты в организме (диспепсические расстройства — тошнота, рвота, диарея, анорексия; гипотрофия мышц, нарушения со стороны крови — нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения). Дефицит фолиевой кислоты чаще развивается у пациентов, принимающих комбинированные лекарственные формы сульфаниламидов, содержащие триметоприм. Для профилактики и лечения этих осложнений пациентам рекомендуется принимать лекарственные средства, содержащие фолиевую кислоту, например, кальция фолинат.

Сульфаниламиды могут вызвать гематурию, кристаллургию и даже острую задержку мочи. Эти побочные эффекты особенно часто возникают при закислении мочи. Во избежание этих осложнений пациентам следует рекомендовать щелочное питье или прием 5—15 г бикарбоната натрия ежедневно в течение всего курса лечения сульфаниламидами.

У пациентов, страдающих заболеваниями печени, чаще у детей младшего возраста, при приеме сульфаниламидов длительного и сверхдлительного действия возможно развитие гипербилирубинемии; у новорожденных возможно развитие метгемоглобинемии, что влечет за собой существенное снижение кислородной емкости крови и, как следствие этого, развитие гипоксии новорожденного.

У некоторых пациентов сульфаниламиды вызывают развитие невритов, сопровождающихся мышечной слабостью без потери чувствительности.

Сульфаниламиды, особенно комбинированные ЛС, содержащие триметоприм, оказывают тератогенное действие. При приеме сульфаниламидов во второй половине беременности увеличивается риск развития желтухи у новорожденных.

Противопоказания

Гиперчувствительность, в том числе к сульфаниламидам, токсико-аллергические реакции на сульфаниламиды в анамнезе, гипербилирубинемия (у детей), мочекаменная болезнь, заболевания кроветворной системы. Декомпенсированная сердечная недостаточность. Сульфагуанидин, сульфадiazин, сульфален, сульфамонотоксин, котримазол противопоказаны женщинам в период беременности и кормления грудью. В случае необходимости применения этих ЛС в период лактации следует прервать грудное вскармливание.

Взаимодействие с ЛС других групп

При совместном назначении сульфаниламидов с антибиотиком левомецетином, нестероидным противовоспалительным препара-

том парацетамолом, глюкокортикостероидами (гидрокортизон, преднизолон и др.), эстрогенами (фолликулин, синэстрол и др.), андрогенами (метилтестостерон, тестостерон и др.), викасолом, никотиновой кислотой, ЛС для лечения заболеваний щитовидной железы трийодтиронином возможно развитие гипербилирубинемии вплоть до билирубиновой энцефалопатии (гиперкинезы, судороги, паралич, в редких случаях — летальный исход).

Сульфаниламиды не комбинируют с ЛС, обладающими нефро- и гематотоксическим действием (например, антибиотиком левомицетином или цитостатиком меркаптопурином).

Сульфаниламиды, имеющие высокое сродство к белкам плазмы крови, опасно назначать совместно с ЛС, которые они вытесняют из связи с белками, например, пероральными противодиабетическими ЛС (бутамид, букарбан и др.), так как возможно развитие гипогликемии, или с антикоагулянтами непрямого действия (неодикумарин, синкумар и др.) из-за возможности возникновения кровотечений.

Нерационально совместное назначение сульфаниламидов с местным анестетиком новокаином и антиаритмиком IA класса новокаиномидом, поскольку последние метаболизируются в организме с образованием парааминобензойной кислоты, что влечет за собой снижение противомикробной активности сульфаниламидов.

При совместном приеме сульфаниламидов с ЛС, являющимися по своей химической структуре слабыми кислотами (например, нестероидными противовоспалительными ЛС ацетилсалициловой кислотой, фенацетином, парацетамолом, антиаритмиком I класса хинидином, противомикробными ЛС фурадоном, фуразолидоном и др.), возможно развитие гемолитической анемии, которая возникает у пациентов с врожденным дефицитом фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

У пациентов с генетически обусловленным дефицитом фермента ацетилтрансферазы сульфаниламиды могут вызвать развитие «синдрома красной волчанки» (головная боль, тахикардия, лихорадка, кожная сыпь, выпот в плевральную полость, диспепсические расстройства).

10.3.2. Противомикробные лекарственные средства группы хинолонов и фторхинолонов

Первое ЛС из группы хинолонов — налидиксовая кислота (препарат неграм), появился в клинике в 1962 г. Это лекарственное средство, так же как и хинолоны I поколения, в настоящее время имеет ограниченное применение и используется лишь для лечения инфекций мочевыводящих путей.

Принципиально новые ЛС из группы хинолонов были синтезированы в конце 70-х гг., когда в медицине появились препара-

ты, имеющие в 6 положениях молекулы хинолона атомы фтора. Отсюда и их название — фторхинолоны.

Первые внедренные в клиническую практику фторхинолоны содержали в своей молекуле 1 атом фтора. Позднее появились препараты, содержащие в молекуле 2 и 3 атома фтора. В настоящее время фторхинолоны являются одними из ведущих противомикробных ЛС, используемых для лечения разнообразных инфекционных заболеваний и гнойно-воспалительных процессов.

Хинолоны классифицируют исходя из особенностей их химического строения, противомикробного спектра действия и фармакокинетики. В настоящее время в клинике выделяют три поколения хинолонов:

хинолоны I поколения (*налидиксовая кислота, оксолиниевая кислота, пипемидиевая кислота* и др.);

хинолоны II поколения (*интестопан, нитроксолин, хинозол, хлорхинальдон, энтеросептол* и др.);

хинолоны III поколения. Эти ЛС также называют фторхинолоны или «системные» хинолоны (монофторхинолоны — *офлоксацин, руфлоксацин, цiproфлоксацин* и др.; дифторхинолоны — *ломефлоксацин, спарфлоксацин*; трифторхинолоны — *флероксацин* и др.).

Хинолоны I поколения

Механизм действия препаратов этой группы связан с их способностью подавлять ферментные системы микроорганизмов, активирующиеся ионами металлов. Хинолоны I поколения образуют с ионами металлов неактивные комплексы, вследствие чего рост бактерий прекращается. Хинолоны I поколения оказывают на микроорганизмы *бактериостатическое* действие, однако, накапливаясь в высоких концентрациях, они могут воздействовать на микроорганизмы *бактерицидно*.

Как правило, хинолоны I поколения применяют для лечения инфекционных заболеваний мочевыводящего тракта. Препараты активны в отношении индол-непродуцирующих протей, клебсиелл, сальмонелл, шигелл, эшерихий. Необходимо подчеркнуть, что хинолоны I поколения подавляют рост штаммов, устойчивых к антибиотикам и сульфониламидам.

Фармакокинетика

Хинолоны I поколения принимают только *per os*. Биодоступность 60—80 %. Все хинолоны I поколения относятся к группе «пролекарств», т.е. сами препараты биологически неактивны, но, попадая в организм, метаболизируются в печени с образованием активных метаболитов, которые и обладают противомикробной активностью. Например, налиндиксовая кислота метаболизируется в печени до своей активной формы — гидроксиналиндиксовой кислоты. Гидроксиналиндиксовая кислота имеет высокую связь с белками плазмы крови (80—90 %), в результате чего плохо проника-

ет в ткани. Выводятся хинолоны I поколения с мочой, где создается их высокая концентрация, которая поддерживается в течение 4—6 ч. Препараты этой группы назначают 4 раза в сутки. Пациентам с нарушенной выделительной функцией почек следует подбирать дозу препаратов индивидуально.

Побочное действие

Практически все хинолоны I поколения являются гепатотоксическими ЛС, поэтому пациентам с заболеваниями печени их следует назначать с осторожностью. При применении хинолонов I поколения возможно развитие диспепсических явлений (тошнота, рвота, диарея), головной боли, головокружения, бессонницы, а также аллергических реакций.

Противопоказания

Нарушения функции печени, угнетение дыхательного центра, тяжёлые нарушения функции почек, беременность. Нежелательно назначать детям до 2 лет и кормящим матерям.

Взаимодействие с ЛС других групп

Хинолоны I поколения нежелательно назначать с ЛС, обладающими гепатотоксическим действием.

Хинолоны I поколения являются антагонистами нитрофуранов (фурацилин, фуразолидон, фурагин и др.), поэтому их комбинированное применение противопоказано.

Хинолоны I поколения нежелательно применять совместно с антацидами, гастропротекторами, содержащими в своем составе соли висмута, а также с препаратами железа, так как при этом замедляется всасывание хинолонов.

Хинолоны II поколения

Механизм действия хинолонов II поколения близок к таковому препаратов I поколения. Однако, помимо способности инактивировать ферментные системы бактерий, хинолоны II поколения вызывают денатурацию белка микроорганизмов, следовательно обладают *бактерицидным* действием. Способность вызывать денатурацию белка обусловлена наличием в молекуле препаратов II поколения галогенов: брома (интестопан), йода (энтеросептол, хинофон) или хлора (энтеросептол, хлорхинальдон).

Подавляющее большинство лекарственных средств этой группы не всасывается в ЖКТ, поэтому их применяют для лечения амёбных колитов и энтероколитов, как правило, нетяжелого или среднетяжелого течения. Исключение составляет нитроксолин, который применяют для лечения инфекционных поражений мочевого тракта.

Хинолоны II поколения активны в отношении простейших (амёбы, лямблии), грамотрицательных энтеробактерий (индол-непро-

дуцирующий протей, клебсиеллы, шигеллы, эшерихии), грибов рода кандиды.

Разработаны также комбинированные лекарственные формы хинолонов II поколения: мексаза (энтеросептол + противомикробное и противоамебное средство фанхинон + желчные кислоты + + панкреатин + бромелаин — протеолитический фермент) и мексаформ (энтеросептол + фанхинон + оксифенония бромид — М,-холинолитик). Последний препарат используют для лечения больных, у которых энтероколит протекает на фоне болезненных спазмов гладкой мускулатуры кишечника.

Приобретенная вторичная резистентность к хинолонам I и II поколения развивается быстро, в силу чего их обычно назначают короткими курсами (7—10 дней). В случае необходимости продолжения лечения их следует комбинировать с противомикробными ЛС других групп.

Фармакокинетика

Хинолоны II поколения не всасываются в желудочно-кишечном тракте, в силу чего оказывают только местное действие на патогенную флору кишечника. Исключение составляет нитроксолин, который достаточно хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте (его биодоступность при приеме per os колеблется в пределах 50 %). Препарат плохо проникает в ткани и жидкости организма и выделяется с мочой в неизмененном виде, создавая в моче высокую терапевтическую концентрацию, поэтому применяется при инфекциях мочевыводящих путей. У пациентов с нарушением выделительной функции почек требуется коррекция дозы нитроксолина.

Побочное действие

Хинолоны II поколения относительно хорошо переносятся. Наиболее частым побочным эффектом препаратов этой группы являются диспепсические расстройства (тошнота, рвота, запоры), возможно развитие аллергических реакций. Однако следует помнить, что препараты, содержащие в своем составе галогены, могут вызвать явления «йодизма» — насморк, кашель, кожную сыпь, артралгию (энтеросептол, хиниофон) или «бромизма», т.е. повышенную саливацию — слюнотечение, слезотечение, раздражение кожи, ухудшение памяти, понижение внимания (интестопан). Для профилактики возникновения «бромизма» пациентам, принимающим интестопан, следует рекомендовать прием раствора поваренной соли, так как что ионы Cl^- вытесняют бромиды и ускоряют их элиминацию.

Из хинолонов II поколения наиболее токсичным является энтеросептол, который помимо диспепсических расстройств может вызывать развитие периферических невритов, повреждение зрительного нерва вплоть до развития необратимой слепоты.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к производным хинолина (хинозол, нитроксолин и др.), аллергические реакции в анамнезе, тяжелые болезни печени и почек, заболевания зрительного нерва, поражения периферической нервной системы. Кроме того, энтеросептол противопоказан при аллергии к йоду. Нитроксолин противопоказан при гиперчувствительности к хинолонам II поколения, а также при олигурии, анурии, катаракте, беременности, грудном вскармливании.

Взаимодействие с ЛС других групп

Хинолоны II поколения не следует одновременно принимать с антацидными ЛС и препаратами, содержащими соли висмута и железа, так как при этом замедляется всасывание хинолонов. Хинолоны II поколения не применяют совместно с противомикробными ЛС группы нитрофуранов (фуразолидон, фурацилин, фурагин и др.), так как они являются антагонистами.

Хинолоны III поколения (фторхинолоны)

В основе механизма действия фторхинолонов лежит их способность блокировать синтез ДНК микроорганизмов путем ингибирования бактериального фермента ДНК-гиразы, предотвращая таким образом раскручивание суперспирали ДНК, что в конечном итоге ведет к гибели микроорганизмов, т.е. препараты действуют *бактерицидно*.

Ряд фторхинолонов (лемефлоксацин, офлоксацин и ципрофлоксацин) обладают также способностью инактивировать и фермент топоизомеразу IV, который регулирует синтез белков SOS-системы, защищающих бактериальную клетку от неблагоприятных воздействий окружающей среды.

Важная особенность механизма действия фторхинолонов заключается в том, что они ингибируют только бактериальную ДНК-гиразу, не влияя на активность ДНК-гиразы клеток человека, что обуславливает высокую избирательность их действия и, следовательно, низкую токсичность.

Фторхинолоны являются высокоактивными противомикробными ЛС с широким спектром противомикробного действия. Они активны в отношении большого числа микроорганизмов. Более того, во многих случаях они эффективны по отношению к полирезистентным штаммам бактерий. Высокочувствительными к хинолонам III поколения является большинство штаммов аэромонады, ацидобактера, бордетеллы, бруцеллы, иерсинии, кампилобактера, коринебактерии, клебсиеллы, гемофильные палочки, моракселлы, нейсерии, пневмококки, протей, псевдомонады (в том числе синегнойная палочка), сальмонеллы, серрации, стафилококки (в том числе и золотистый), стрептококки, энтерококки,

цитобактер, эшерихии (в том числе кишечная палочка), холерный вибрион и др.

Фторхинолоны активны также в отношении атипичных микроорганизмов, таких как хламидии, микоплазма, легионеллы, а также микробактерий. Наиболее активно подавляет эти микроорганизмы спарфлоксацин, который также высоко активен в отношении грамположительной кокковой микрофлоры, в том числе и пневмококков. Спарфлоксацин также эффективно подавляет микробактерии туберкулеза и лепры. По своей противотуберкулезной активности он соответствует противотуберкулезному ЛС этамбутолу.

Грамотрицательные микроорганизмы наиболее эффективно подавляет цiproфлоксацин, а грамположительные — цiproфлоксацин и офлоксацин.

Значимость фторхинолонов в клинике определяется их эффективностью в отношении инфекций, вызванных штаммами микроорганизмов, устойчивых к противомикробным лекарственным средствам других групп. Наиболее существенным преимуществом фторхинолонов является их высокая биодоступность при приеме per os, которая позволяет применять эти препараты при лечении тяжелых, в том числе генерализованных инфекциях. Не менее важным преимуществом фторхинолонов является и то, что при особо тяжелых инфекционных заболеваниях, таких, как инфекционные поражения центральной нервной системы, сепсис, фторхинолоны можно применять парентерально (цiproфлоксацин, офлоксацин, перфлоксацин).

Фторхинолоны выгодно отличаются от других противомикробных ЛС тем, что позволяют проводить эффективную эмпирическую терапию тяжелых генерализованных инфекций до постановки микробиологического диагноза, т.е. до выявления микроорганизма, вызвавшего конкретную инфекцию.

Приобретенная (вторичная) резистентность к фторхинолонам развивается медленно, но, что очень важно, она носит перекрестный характер не только между фторхинолонами, хинолонами I и II поколения, но и антибиотиками (3-лактамы, тетрациклины, левомецитин и др.). Поэтому необходимо хорошо понимать, что **фторхинолоны не следует назначать без серьезных на то оснований, так как они являются ЛС последней надежды, т.е. препаратами глубокого резерва.**

Фармакокинетика

Все фторхинолоны хорошо всасываются в ЖКТ. Биодоступность большинства препаратов при приеме per os колеблется в пределах 60—80 %, а у офлоксацина, ломефлоксацина, флероксацина и пефлоксацина — 90—100 %. Исключение составляет норфлоксацин, биодоступность которого не превышает 40 %.

Максимальная концентрация в плазме крови при приеме фторхинолонов per os достигается в течение 1—3 ч, а при приеме офло-

ксацина, пефлоксацина, ломефлоксацина и флероксацина — в течение 3,5—6 ч. Терапевтическая концентрация в плазме крови поддерживается в течение 10—12 ч, а при приеме спарфлоксацина и руфлоксацина, соответственно, в течение 20 и 36 ч. Спарфлоксацин, руфлоксацин и флероксацин можно вводить в/в. Однако необходимо помнить, что эти препараты разрушаются на свету, поэтому их растворы следует готовить их темноте и защищать от воздействия света.

Фторхинолоны являются высоколипофильными лекарственными средствами, имеют низкую связь с белками плазмы крови и, следовательно, легко проникают в ткани и жидкости организма. Фторхинолоны хорошо проникают в слизистую оболочку ЖКТ, мочевых и дыхательных путей, ткань легких, почек, синовиальную жидкость, где их концентрация более чем в 1,5 раза превышает концентрацию препаратов в плазме крови. Концентрация фторхинолонов в мокроте, коже, мягких тканях, матке, слюне и воспалительной жидкости колеблется в пределах 50—150 % от их концентрации в плазме крови, а в спинномозговой жидкости, жировой ткани и тканях глаза — менее чем 50 % от их уровня в плазме крови.

Выделяются фторхинолоны как с желчью, так и с мочой. С желчью преимущественно выделяются перфлоксацин и спарфлоксацин, а с мочой — офлоксацин и ломефлоксацин. Остальные препараты элиминируются как с желчью, так и с мочой.

Побочное действие

Фторхинолоны малотоксичны, однако при их применении возможно развитие диспепсических явлений (тошнота, рвота, диарея, анорексия), аллергических реакций и фотосенсибилизации кожи, а также головной боли, головокружения, бессонницы. У пациентов с черепно-мозговой травмой и эпилепсией могут развиваться судороги и галлюцинации. Помимо этого в редких случаях они могут вызывать анемию, тромбоцитопению и транзиторную (проходящую) артралгию.

Противопоказания

Гиперчувствительность, в том числе к хинолонам I и II поколения и фторхинолонам, применяемым ранее; атеросклероз сосудов головного мозга, эпилепсия, тяжелые заболевания печени и почек, дефицит фермента глюкозо-6-фосфата, беременность, лактация, детский возраст до 16—18 лет (период формирования скелета).

Взаимодействие с ЛС других групп

Фторхинолоны нежелательно комбинировать с антацидными ЛС, препаратами, содержащими соли висмута, железа, цинка и кальция, так как они замедляют всасывание хинолонов III поколения.

Ряд фторхинолонов (эноксацин, спарфлоксацин и др.) замедляют метаболизм в печени теофиллина и кофеина, поэтому их комбинация нерациональна.

Фторхинолоны, за исключением ципрофлоксацина, офлоксацина и ломефлоксацина, нельзя комбинировать с бактериостатическими антибиотиками (макролиды, линкозамиды, левомецетин, тетрациклин и рифампицин). Следует помнить, что таблетки фторхинолонов нельзя разламывать, разжевывать, запивать молоком или йогуртом, так как при этом уменьшается их всасывание.

10.4. Принципы противомикробной фармакотерапии

В настоящее время инфекционные заболевания являются наиболее распространенной патологией, с которой медицинскому работнику приходится сталкиваться практически ежедневно. Вместе с тем, несмотря на то, что число противомикробных лекарственных средств очень велико (на их долю приходится до 20 % от всех используемых в клинике препаратов), далеко не всегда их применение дает существенный терапевтический эффект. Это связано со многими причинами, однако основными из них являются следующие:

- первичная или вторичная (приобретенная) резистентность микроорганизмов к конкретным противомикробным лекарственным средствам;

- неправильный выбор схемы лечения и/или способа введения противомикробных лекарственных средств;

- неправильный выбор доз противомикробных лекарственных средств;

- применение лекарственных средств, которое заведомо не действует на данный вид возбудителя инфекции;

- поздно начатая противомикробная терапия;

- несоблюдение кратности введения противомикробного лекарственного средства;

- преждевременное прекращение противомикробной терапии;

- неправильное комбинирование различных групп противомикробных лекарственных средств;

- несовместимость противомикробных препаратов с параллельно используемыми лекарственными средствами других фармакологических групп.

Теоретически лечение любого инфекционного процесса следует начинать с выявления чувствительности патогенной микрофлоры конкретного пациента к конкретному противомикробному лекарственному средству и только после этого начинать этиотропную лекарственную терапию.

Именно такой подход позволяет в кратчайшие сроки и наиболее эффективно осуществить лечение того или иного инфекционного заболевания. Поэтому во всех случаях выявления инфекци-

онного заболевания необходимо взять на микробиологическое исследование инфекционный материал (кровь, мочу, мокроту, гнойное отделяемое и т.д.) для идентификации возбудителя инфекции и определения спектра его чувствительности к противомикробным ЛС.

К сожалению, на практике этого удастся добиться далеко не всегда в силу как объективных, так и субъективных причин: как правило, определить чувствительность того или иного патогенного микроорганизма к противомикробному ЛС удастся не ранее, чем через 3—5 дней от момента взятия посева, что обусловлено особенностями микробиологической техники проведения анализов, тогда как лечение во многих случаях следует начинать немедленно. Кроме того, достаточно часто даже после проведения микробиологического исследования посевов не удастся выделить патогенный микроорганизм, вызвавший заболевание у данного пациента.

В этих случаях проводят эмпирическую фармакотерапию инфекционного процесса, пытаясь на основе косвенных данных осуществить выбор наиболее подходящего для конкретной ситуации противомикробного ЛС:

- Перед началом фармакотерапии инфекционного заболевания необходимо тщательно собрать эпидемиологический анамнез. Сбор эпидемиологического анамнеза во многих случаях позволяет с достаточно высокой вероятностью определить патогенный микроорганизм, ответственный за возникновение того или иного инфекционного заболевания. Например, в тех случаях, когда пациент прибыл из области, где существуют эндемические очаги инфекционного заболевания (холера, чума, брюшной тиф, туляремия и т.д.), а клиническая картина соответствует эндемической патологии, есть все основания сделать вывод о том, что возбудителем инфекции является патогенный микроорганизм, вызывающий эндемическую инфекцию (холерный вибрион, франциселла туларенсис и т.д.); в тех случаях, когда в течение нескольких недель из конкретного района, школы, детского сада и т.д. в клинику поступали больные с однотипной клинической картиной, а у ранее поступивших пациентов уже идентифицирован возбудитель инфекции (дифтерии, коклюша, гепатита А и др.), есть все основания сделать вывод о том, что вновь поступивший пациент страдает тем же инфекционным заболеванием.

- Помимо эпидемиологического анамнеза во многих случаях определить вид патогенного микроорганизма позволяет и клиническая картина инфекционного процесса: известно, что инфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта чаще вызывают энтеробактерии и грамотрицательные бактерии — шигеллы; пиелонефрит и другие инфекционные заболевания мочевыводящего тракта — кишечная палочка и другие грамотрицательные микроорганизмы; пневмонию — пневмококки, гемофильная палочка, гемофильные стрептококки, золотистый стафилококк, си-

негнойная палочка, моракселла, катарралис, микоплазма; менингит — менингококки, гемофильная палочка, пневмококки; рожистое воспаление, лимфаденит — стрептококки; абсцессы мягких тканей, флегмоны, карбункулы, фурункулы, мастит — стафилококки и т.д.

- Не менее важную информацию для выявления возбудителя инфекционного заболевания и, следовательно, правильного подбора противомикробного ЛС, позволяет получить микроскопическое исследование мазка, окрашенного по методу Грама. Эта методика позволяет не только разделить микроорганизмы на грамотрицательные и грамположительные, но и конкретно выделить группу микроорганизмов, например, грамположительные: диплококки — пневмококки; цепочки положительных кокков — стрептококки и т.д.

После идентификации возбудителя инфекционного заболевания или его эмпирического определения необходимо перейти к выбору наиболее эффективного в отношении конкретного патогенного микроорганизма противомикробного ЛС, например, антибиотика.

При выборе антибиотика, как правило, останавливаются на препаратах узкого спектра действия, так как при их использовании меньше риск развития побочных эффектов. К узкопрофильным антибиотикам относятся:

антибиотики, активные в отношении грамотрицательных микроорганизмов: амидинопенициллины (амидиноциллин, бакамдиноциллин, ацидоциллин и др.); монобактамы (азтеронамом), полимиксины (полимиксин М, полимиксин В, полимиксин Е);

антибиотики, активные в отношении грамположительных микроорганизмов: природные пенициллины (бензилпенициллины, бициллины, феноксиметилпенициллин), изоксазолпенициллины (оксаициллин, клоксациллин, флуклоксациллин), антибиотики гликопептиды (ванкомицин, тейкопланин), линкозамиды (клиндамицин, линкомицин), ристомииин, фузидин;

антибиотики, активные в отношении патогенных грибов: полиеновые антибиотики (амфотерицин В, леворин, микогептин, нистатин).

Однако для лечения смешанной (сочетанной) инфекции, как правило, используют антибиотики широкого спектра действия: аминопенициллины, карбоксипенициллины, уреидопенициллины, цефалоспорины, антибиотики-аминогликозиды, карбапенемы (имипенем, меропенем, примаксин, тиенам), левомецетин, макролиды, рифампицины (рифампицин, рифампицин SV), тетрациклины, фосфомицин.

Выбор конкретного антибиотика определяет не только тип патогенного микроорганизма, но и тяжесть инфекционного процесса. Бактерицидные антибиотики применяются при генерализованной форме инфекции, при лечении ослабленных пациен-

тов, а также больных со сниженным иммунитетом (новорожденных, людей пожилого и старческого возраста, пациентов, получающих иммунодепрессивные ЛС и т.д.).

Терапевтический эффект при применении бактерицидных антибиотиков наступает на 1—2 день лечения, а сам курс терапии, как правило, продолжается в течение 7 дней.

Бактериостатические антибиотики используют для лечения нетяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваний. Их терапевтическое действие развивается через 2—4 дня от момента начала лечения, а продолжительность лечения препаратами этой группы — 10—14 дней.

В тех случаях, когда смешанную инфекцию и/или моноинфекцию одним антибиотиком подавить не удастся, используют комбинацию из двух препаратов разных групп. Комбинацию 3 антибиотиков, как правило, не используют, так как при этом резко возрастает риск развития их побочных эффектов. Комбинированное применение антибиотиков позволяет усилить эффективность противомикробной терапии, что особенно важно при подавлении резистентных к монотерапии патогенных микроорганизмов (например, синегнойная палочка, стафилококки, энтерококки), а также в тех случаях, когда необходимо существенно расширить спектр антимикробного действия антибиотика при лечении пациентов с неидентифицированным возбудителем инфекционного заболевания.

Антибиотики по механизму их действия можно разделить на три большие группы:

I группа — бактерицидные антибиотики, нарушающие синтез бактериальной клетки в фазе роста (карбапенемы, монобактамы, пенициллины, цефалоспорины, антибиотики-гликопептиды, ристомицин, фосфомицин);

II группа — бактерицидные антибиотики, нарушающие функцию цитоплазматических мембран микроорганизмов (антибиотики-аминогликозиды и полиеновые антибиотики, полимиксины, антибиотики-гликопептиды);

III группа — бактериостатические антибиотики, нарушающие синтез рибонуклеиновой кислоты (левомецетин, линкозамиды, макролиды, рифамицины, тетрациклины, фузидин).

Антибиотики I группы для усиления их противомикробного действия широко комбинируют между собой. Например, пенициллины + цефалоспорины; аминопенициллины + монобактамы; цефалоспорины + фосфомицин и т.д. При комбинации антибиотиков I группы между собой происходит *суммация их бактерицидного действия*. Также рациональны комбинации антибиотиков I и II группы. Эту комбинацию применяют в тех случаях, когда требуется резкое усиление противомикробного действия препаратов, так как в этом случае происходит не суммация, а потенцирование бактерицидного действия антибиотиков.

Антибиотики I группы нельзя комбинировать с антибиотиками III группы, так как последние в силу своего механизма действия препятствуют размножению микроорганизмов, а антибиотики I группы действуют бактерицидно только на микроорганизмы, находящиеся в фазе роста, т.е. при комбинации антибиотиков I и III группы происходит ослабление бактерицидного действия антибиотиков I группы. Однако для лечения пациентов, страдающих менингитом, вызванном менингококками, пневмококками или гемофильной палочкой типа «В», рациональны комбинации антибиотиков I группы (аминопенициллинов) и антибиотика III группы левомецетина, который на эти микроорганизмы оказывает не бактериостатическое, а бактерицидное действие.

Антибиотики II группы можно комбинировать как между собой (например, антибиотики-аминогликозиды и гликопептидные антибиотики), так и с антибиотиками I и III групп. Однако, используя эти комбинации антибиотиков, следует помнить, что происходит суммация не только их противомикробного действия, но и суммация их побочного эффекта.

Антибиотики III группы можно комбинировать между собой только в тех случаях, когда они действуют на разные субъединицы (структурные элементы) рибосом. В этом случае происходит суммация их бактериостатического действия. В тех случаях, когда комбинируют антибиотики III группы, действующие на одни и те же субъединицы рибосом, между ними развивается конкурентный антагонизм, т.е. их бактериостатическое действие уменьшается.

На субъединицу рибосом 30-S действуют антибиотики-аминогликозиды и тетрациклины. На субъединицу рибосом 50-S действуют антибиотики линкозамиды, макролиды, левомецетин и фузидин.

При проведении противомикробной терапии следует помнить, что успешное лечение может быть достигнуто только в том случае, когда терапевтическая концентрация препарата в плазме крови и/или тканях и жидкостях организма будет в 4—5 раз выше, чем минимальная концентрация противомикробного лекарственного средства, оказывающая на микроорганизмы бактерицидное или бактериостатическое действие. Следует учитывать и тот факт, что основным органом экскреции противомикробных лекарственных средств из организма являются почки, поэтому у пациентов с заболеваниями почек необходима коррекция дозы препаратов, в противном случае они будут кумулироваться в организме и оказывать на него повреждающее (токсическое) действие.

Необходимо также помнить, что при лечении инфекционных заболеваний мочевыводящего тракта эффективность ряда противомикробных ЛС зависит от pH мочи. Так, например, антибиоти-

ки группы пенициллина, полимиксины, рифампицин и тетрациклины активны при кислой реакции мочи (рН 5,0—6,5), а антибиотики-аминогликозиды, линкомицины и макролиды эффективно подавляют патогенную микрофлору при щелочной реакции мочи (рН 7,5—8,5). В силу этого, в первом случае параллельно с назначением антибиотиков необходимо назначить средства, закисляющие мочу — витамин С, хлористый кальций, рекомендовать пациенту мясную диету, а во втором случае — защелачивающие мочу, т.е. щелочные минеральные воды, рекомендовать пациенту растительную диету.

Следует также помнить, что ряд противомикробных лекарственных средств (пенициллины группы изоксазолпенициллинов, цефалоспорины III поколения, линкозамиды, макролиды, тетрациклины — доксициклин и миноциклин, рифампицин и фузидон) экскретируются из организма печенью. В силу этого, у пациентов с заболеваниями печени применение этих препаратов может сопровождаться их кумуляцией в организме и, как следствие этого, усилением их побочного действия.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

$C_{\max}$ — максимальная концентрация
pH — показатель кислотности, обратный десятичный логарифм
концентрации ионов водорода $T_{1/2}$ — период полувыведения АВ
— атриовентрикулярный АД — артериальное давление АДГ —
антидиуретический гормон АДФ — аденозиндифосфорная кислота
АКТГ — адренокортикотропный гормон АПФ —
ангиотензинпревращающий фермент АТФ —
аденозинтрифосфорная кислота ВОЗ — всемирная организация
здравоохранения в/а — внутриартериально в/в — внутривенно в/м
— внутримышечно ГАМК — γ -аминомасляная кислота ЖКТ —
желудочно-кишечный тракт ИБС — ишемическая болезнь сердца
КДД — конечно-диастолическое давление КЩС — кислотно-
щелочное состояние ЛС — лекарственное(ые) средство(а) МАО —
моноаминоксидаза НК — недостаточность кровообращения
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства ОПН —
острая почечная недостаточность ОПС — общее периферическое
сопротивление ОЦК — объем циркулирующей крови п/к —
подкожно
ПАБК — пара-аминобензойная кислота ПД —
потенциал действия СА — синоатриальный ССС —
сердечно-сосудистая система ХПН — хроническая
почечная недостаточность цАМФ — циклический
аденозинмонофосфат цГМФ — циклический
гуанозинмонофосфат ЦНС — центральная нервная
система ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭКГ — электрокардиограмма ЕСФ — фактор
хемотаксиса эозинофилов Ig — иммуноглобулин
NCF — фактор хемотаксиса нейтрофилов Pg —
простагландины
ТАФ — тромбоцитоактивирующий фактор WPW —
синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

Адреналин 291
Азитромицин 368—572
Азлоциллин 350—351
Акривастин 307—309
Аллапинин 162
Алмагель 329
Алмагель-А 329
Альпренолол 130—135
Алюминия гидроокись 329
Амикацин 360—365
Амилорид 233—234
Амиодарон 165
Амлодипин 238—241
Амоксициллин 348—349
Ампиокс 348—349
Ампициллин 348—349
Амринон 263
Анальгин 186
Апрессин 246
Арфонад 248
Астемизол 307—309
Атенолол 130—135
Атропин 294—296
Аугментин 360
Ацебуталол 130—135
Ацетилсалициловая
кислота 188-189

ь

Бакампициллин 348—349
Беклометазон 300—305
Бензилпенициллина натриевая
соль 345-348
Бензилпенициллина
новокаиновая соль 345—348
Бензилпенициллина калиевая
соль 345—348
Бетамп 345-348
Бициллин-2 345—348
Бициллин-5 345-348
Боннекор 162
Будесонид 300—305

в

Верапамил 167
Висмута субнитрат 326—329
Висмута субсалицилат 326—329

Г

Галлопамил 125
Гентамицин 360—365
Гидрокортизон 300—305
Гипотиазид 229
Глюкагон 264
Глюкоза 225, 316
Гуанфацин 241

А

Дексаметазон 300—305
Джозамицин 368—372
Диазепам 204
Диакарб 225
Дигитоксин 257—262
Дигоксин 257—261
Диклофенак 188—189
Дилтиазем 167
Димедрол 307—309
Диритромицин 368—372
Добутамин 265—266
Доксициклин 365—368
Допамин 267-268

З

Закись азота 182—183

И

Изепамицин 360—365
Изопротеренол 292
Изосорбид динитрат 206—207
Изосорбид мононитрат 122
Индапамид 229
Индометацин 188-189
Интестопан 379—381
Ипратропиум бромид 294—296
Ирбезартан 220—221

К

Канамицин 360—365
Каптоприл 220-221, 235
Карбенициллин 350—352
Карфециллин 350—352
Квинаприл 220—221
Кетопрофен 288-289
Кетотифен 288—289
Клентиазем 125
Клоксациллин 349—350

Клонаком Р 348—349
Клопамид 229
Клофелин 242
Ко-тримаксозол 372—376
Кофеин 297-300
Кромоглициевая
кислота 288—290
Ксипамид 224

Я

Лабеталол 130—133
Ланзопразол 324—325
Лидокаин 160, 192—193
Лозартан 240—241
Ломефлоксацин 381—384
Лоратадин 307—309

М

Маалокс 329
Маннит 227
Мексилетин 160
Метациклин 365—368
Метилдофа 243
Мидекамицин 368—372
Мизопростол 236—239
Милринон 262—263
Миноциклин 365—368
Моксонидин 244
Молсидомин 124, 146
Мономицин 360—365
Морфин 176—177, 202—204
Мочевина 227

Н

Надолол 133—135
Налидиксовая
кислота 378—379
Налоксон 177-180
Напроксен 188-189
Натрия гидрокарбонат 310, 324
Натрия нитропруссид 249—251
Натрия оксибутират 183—185,
204-205
Недокромил натрия 288—289
Неомицин 360—365
Нетилмицин 360—365
Нитрендипин 125
Нитроглицерин 206—207
Нитродерм 206—207
Нитроксолин 379—381
Нитростат в/в 206—207

Нифедипин 167
Новокаин 192
Новокаионамид 157
Норсульфазол 372—376

О

Оксацилин 349—350
Окситетрациклин 365—368
Окситропия бромид 294—296
Оксодолин 229
Оксолиниевая
кислота 378—379
Окспренолол 130—135
Олеандомицин 368—372
Омепразол 324—325
Орципреналина
сульфат 292-294
Офлоксацин 381-384

П

Парацетамол 187
Пентазоцин 176—179
Пентамин 249
Периндоприл 220—221
Пиндолол 130—133
Пиперациллин 350—352
Пипольфен 307—309
Пирензепин 326
Пироксикам 188
Пиромекаин 210
Пипемидиевая
кислота 378—379
Платифиллин 294—296
Празозин 245—246
Преднизолон 303—305
Пропафенон 170, 174
Пропранолол 130—134

Р

Раминаприл 220—221
Ранитидин 321—323
Риодипин 125
Рокситромицин 368-372
Руфлоксацин 381—384

С

Сальбутамол 292—294
Сальметрол 292—294
Сизомицин 360—365
Соталол 133, 148
Спарфлоксацин 381—384

Спирамицин 368—372
Спиринолактон 233—234
Стрептомицин 360—365
Стрептоцид 372—376
Строфантин 257—262
Сукральфат 326—329
Сульгин 372-376
Сульфадимезин 372—376
Сульфадиметоксин 372—376
Сульфадоксин 372—376
Сульфазин 372—376
Сульфален 372—376
Сульфаметоксазол 372—376
Сульфапиридазин 372—376
Сульфатон 372—376
Супрастин 307-309

т

Тавегил 307-309
Теofilлин 297—300
Тербуталин 292—294
Терфенадин 307—309
Тетрациклин 365—368
Тикарциллин 350—352
Тимолол 132, 136, 139
Тобрамицин 360—365
Тосуфлоксацин 381—384
Трамадол 181 — 182
Триамтерен 233—234
Триамцинолон 300—305
Трoвентол 294—296

ф

Фалипамил 125
Фамотидин 321—323
Феноксиметилпенициллин
345—348
Фенотерол 292-294
Фентанил 177, 179, 202, 204
Фентоламин 244—245
Флероксацин 381—384

Флинизолид 300—305
Флуклоксациллин 349—350
Формотерол 292—294
Фталазол 372—376
Фуросемид 231

х

Хинидин 156—157
Хинозол 379—381
Хлорхинальдон 379—381

ц

Цефазолин 353—354
Цефаклор 354—355
Цефалексин 353—354
Цефалотин 353-354
Цефамандол 354—355
Цефиксим 355-357
Цефипим 357-358
Цефлодоксим 355—357
Цефоперазон 353
Цефотаксим 355—357
Цефотетан 354—355
Цефпиром 357—358
Цефрадин 353-354
Цефтазидим 355—357
Цефтриаксон 355—357
Цефуроксим 354—355
Цефуроксим-аксетил 354—355
Циметидин 321—323
Ципрофлоксацин 381—384

э

Эналаприл 240—241
Энтеросептол 379—381
Эритромицин 368—372
Этакриновая кислота 231
Этализин 170, 174
Этмозин 124, 139
Эуфиллин 297—300
Эфедрин 291, 300

Содержание

Предисловие	3
ЧАСТЬ I. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ	5
Глава 1. Предмет, задачи, основные положения, терминология	5
1.1. Принципы классификации лекарственных средств	7
1.2. Принципы наименования лекарственных средств	8
1.3. Терминология	9
1.4. Виды фармакотерапии	13
Глава 2. Фармакодинамика	15
2.1. Механизмы действия лекарственных средств	15
Глава 3. Фармакокинетика	28
3.1. Особенности введения лекарственных средств	28
3.2. Механизмы, обеспечивающие абсорбцию лекарственных средств	36
3.3. Распределение лекарственных средств в организме	39
3.4. Связывание лекарственных средств с белками плазмы крови	40
3.5. Биотрансформация лекарственных средств в организме	41
3.6. Экскреция (выведение) лекарственных средств	43
Глава 4. Побочное действие лекарственных средств	45
4.1. Побочное действие лекарственных средств, связанное с их фармакологическими свойствами	47
4.2. Токсические осложнения, обусловленные относительной и абсолютной передозировкой лекарственных средств	48
4.3. Побочное действие лекарственных средств, вызываемое повышенной тканевой чувствительностью	51
4.4. Побочное действие лекарственных средств, вызванное изменением функционального состояния организма	54
4.5. Синдром отмены лекарственных средств	55
4.6. Синдром «обкрадывания»	55
4.7. Синдром «рикошета»	56
4.8. Лекарственная зависимость	57
4.9. Лекарственная устойчивость	57

4.10. Парамедикаментозное действие лекарственных средств	57
Глава 5. Взаимодействие лекарственных средств	58
5.1. Особенности фармацевтического взаимодействия лекарственных средств.....	61
5.2. Особенности фармакодинамического взаимодействия лекарственных средств.....	63
5.3. Особенности физиологического взаимодействия лекарственных средств.....	65
5.4. Особенности фармакокинетического взаимодействия лекарственных средств.....	66
Глава 6. Особенности применения лекарственных средств	73
6.1. Особенности применения лекарственных средств у лиц пожилого и старческого возраста	73
6.2. Особенности применения лекарственных средств у женщин в период беременности	83
6.2.1. Особенности фармакокинетики лекарственных средств у женщин в период беременности	85
6.2.2. Особенности назначения некоторых групп лекарственных средств женщинам в период беременности	91
6.3. Особенности применения лекарственных средств у кормящих матерей.....	95
6.3.1. Лекарственные средства, влияющие на секрецию молока.....	95
6.4. Особенности применения лекарственных средств у новорожденных	101
6.4.1. Особенности фармакокинетики лекарственных средств у новорожденных	101
6.4.2. Особенности фармакодинамики лекарственных средств у новорожденных	108
ЧАСТЬ II. ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ	111
Глава 7. Клиническая фармакология лекарственных средств для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы	111
7.1. Классификация лекарственных средств, применяемых для лечения заболеваний сердечнососудистой системы	111
7.2. Клиническая фармакология периферических вазодилататоров.....	119
7.2.1. Клиническая фармакология органических нитратов и нитритов	119
7.2.2. Клиническая фармакология антагонистов ионов кальция.....	125

7.3. Клиническая фармакология блокаторов (3-адренореактивных структур)	130
7.4. Тактика фармакотерапии стабильной стенокардии (стенокардии напряжения)	140
7.5. Клиническая фармакология антиаритмических лекарственных средств	148
7.5.1. Особенности электрофизиологии сердечной мышцы.....	148
7.5.2. Антиаритмические лекарственные средства I класса	155
7.5.3. Антиаритмические лекарственные средства II класса.....	163
7.5.4. Антиаритмические лекарственные средства III класса или антиаритмические лекарственные средства, удлиняющие потенциал действия	164
7.5.5. Антиаритмические лекарственные средства IV класса — антагонисты ионов Ca^{++}	167
7.6. Тактика фармакотерапии нарушений сердечного ритма	168
7.7. Клиническая фармакология обезболивающих лекарственных средств	175
7.7.1. Наркотические анальгетики.....	176
7.7.2. Обезболивающие лекарственные средства смешанного механизма действия (сочетающие в себе опиоидные и неопиоидные компоненты).....	181
7.7.3. Лекарственные средства для наркоза.....	182
7.7.4. Ненаркотические анальгезирующие, жаропонижающие и противовоспалительные лекарственные средства	186
7.7.5. Местные анестетики	191
7.8. Тактика фармакотерапии нестабильной стенокардии	194
7.9. Тактика фармакотерапии острого инфаркта миокарда	198
7.10. Лекарственные средства, понижающие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — ингибиторы АПФ, ингибиторы конвертирующего фермента— ИКФ)	217
7.11. Клиническая фармакология мочегонных лекарственных средств	224
7.11.1. Мочегонные лекарственные средства, реализующие свое действие преимущественно в проксимальных канальцах нефрона	225

7.11.2. Мочегонные лекарственные средства, действующие преимущественно в области кортикального сегмента петли Генле (тиазидные и тиазидоподобные сульфаниламидные мочегонные лекарственные средства)	228
7.11.3. Мочегонные лекарственные средства, действующие на всем протяжении петли Генле («петлевые» диуретики)	231
7.11.4. Мочегонные лекарственные средства, действующие преимущественно в области дистальных сегментов нефрона (калийсберегающие диуретики)	233
7.12. Тактика фармакотерапии артериальной гипертензии	235
7.12.1. Гипотензивные препараты центрального механизма действия	241
7.12.2. Периферические α-адреноблокаторы	244
7.12.3. Артериодилататоры прямого миолитического действия	246
7.12.4. Ганглиоблокаторы	247
7.12.5. Периферические вазодилататоры смешанного действия	249
7.13. Тактика фармакотерапии гипертонического криза	251
7.14. Клиническая фармакология кардиотонических лекарственных средств, применяемых для лечения острой и хронической сердечной недостаточности	255
7.14.1. Клиническая фармакология сердечных гликозидов	256
7.14.2. Клиническая фармакология негликозидных кардиотонических лекарственных средств	262
7.15. Тактика фармакотерапии хронической недостаточности кровообращения	269
7.16. Тактика фармакотерапии острой сердечной недостаточности	276
Глава 8. Лекарственные средства, применяемые для лечения бронхообструктивного синдрома	281
8.1. Классификация лекарственных средств	281
8.2. Современные представления о патогенезе бронхообструктивного синдрома	286
8.3. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых для лечения бронхообструктивного синдрома	288

8.3.1. Лекарственные средства, тормозящие высвобождение гистамина и других медиаторов аллергии и воспаления (стабилизаторы клеточных мембран)	288
8.3.2. Лекарственные средства, влияющие на рецепторный аппарат гладкой мускулатуры бронхов	290
8.3.3. Гормональные лекарственные средства, применяемые для лечения бронхообструктивного синдрома	300
8.3.4. Антигистаминные лекарственные средства (блокаторы H ₁ -гистаминовых рецепторов).....	306
8.4. Тактика фармакотерапии бронхиальной астмы.....	310
8.5. Тактика фармакотерапии астматического статуса.....	314

Глава 9. Лекарственные средства, применяемые

для лечения гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки	316
9.1. Классификация лекарственных средств	316
9.2. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых для лечения гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.....	319
9.2.1. Блокаторы H ⁺ -гистаминовых рецепторов.....	321
9.2.2. Ингибиторы H ⁺ -, K ⁺ -АТФазы.....	324
9.2.3. Блокаторы М-холинорецепторов.....	325
9.2.4. Лекарственные средства, защищающие слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки (гастропротекторы)	326
9.2.5. Антацидные, обволакивающие и адсорбирующие лекарственные средства.....	329
9.3. Тактика фармакотерапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.....	330
9.4. Тактика фармакотерапии гастрита	334

Глава 10. Противомикробные лекарственные средства

10.1.Классификация противомикробных лекарственных средств	336
10.2. Антибиотики.....	344
10.2.1. Пенициллины	344
10.2.2. Цефалоспорины	353
10.2.3. Комбинированные лекарственные средства, содержащие в своем составе (3-лактамы антибиотики и ингибиторы (3-лактамаз	359
10.2.4. Антибиотики-аминогликозиды.....	360
10.2.5. Антибиотики группы тетрациклина	365
10.2.6. Антибиотики макролиды и азалиды	368

10.3. Клиническая фармакология синтетических противомикробных лекарственных средств	372
10.3.1. Сульфаниламидные лекарственные средства....	372
10.3.2. Противомикробные лекарственные средства группы хинолонов и фторхинолонов	377
10.4. Принципы противомикробной фармакотерапии	384
Список сокращений	390
Предметный указатель	391

Издательство
«Мастерство»

предлагает книгу:

А. А. Воробьев, Ю. С.
Кривошей

ОСНОВЫ
микробиологии,
вирусологии и
иммунологии

Книга состоит из двух частей — общая и специальная микробиология. Описаны вопросы систематики, морфологии, физиологии, генетики бактерий, вирусов, грибов и простейших. Освещены проблемы экологической микробиологии, генной инженерии и биотехнологии, представлено новое поколение лечебно-профилактических средств и диагностических методов. Изложены вопросы этиологии, эпидемиологии, патогенеза, иммунитета, лабораторной диагностики, специфической терапии и профилактики основных групп инфекционных болезней человека, вызываемых бактериями, вирусами, грибами, простейшими, а также госпитальных (внутрибольничных) инфекций.

Объем 224 с.

Развитие современной медицины невозможно без строго дифференцированного, индивидуального подхода к лекарственной терапии каждого больного. Знание клинической фармакологии позволит медицинскому работнику составить полное представление об особенностях действия лекарственного средства на организм человека, дать подробные рекомендации о его наиболее эффективных и безопасных принципах дифференцированного использования в терапии того или иного заболевания.

Клиническая фармакология