

Э. А. Ортенберг

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ



Государственное образовательное учреждение высшего профессионального
образования «Тюменская государственная медицинская академия
Министерства здравоохранения и социального развития РФ»
(ГОУ ВПО ТюмГМА Минздравсоцразвития РФ)

Э. А. Ортенберг

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

(Лекционный курс)

Тюмень 2009

УДК 615.03
ББК 52.81
О 70

О 70 Э. А. Ортенберг. Клиническая фармакология (лекционный курс). Тюмень:
ООО «Печатник», 2009. 312 с.

В издании, подготовленном заведующим кафедрой клинической фармакологии ГОУ ВПО ТюмГМА Минздравсоцразвития РФ профессором Э. А. Ортенбергом, с позиций доказательной медицины в лаконичной форме с учетом новейших данных систематически изложена клинико-фармакологическая информация о лекарственных препаратах, широко используемых в практическом здравоохранении. Включены вопросы для самоконтроля и тестовые задания.

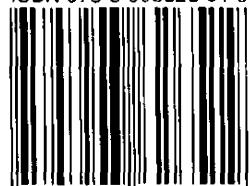
Предназначено для студентов старших курсов медицинских вузов, а также для практических врачей, клинических ординаторов и интернов, клинических фармакологов, провизоров.

Рецензенты:

С. Н. Козлов — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии Смоленской ГМА
А. К. Стародубцев — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ММА им. И. М. Сеченова

«Рекомендовано Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для студентов...» 25.12.2008 г.

ISBN 978-5-903626-51-9



9 785903 626519

© Э. А. Ортенберг, 2009

СОДЕРЖАНИЕ

ОСНОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ	4
ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ.....	5
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ И ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ	24
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ, ПРОТИВОРЕВМАТИЧЕСКИХ, ПРОТИВОБОЛЕВЫХ СРЕДСТВ	73
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ.....	101
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА	120
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.....	142
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ.....	159
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ СИНДРОМЕ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ, АНТИГИСТАМИННЫХ СРЕДСТВ	184
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ ПАТОЛОГИИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА.....	211
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ НЕКОТОРЫХ ГРУПП СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЦНС	240
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ – НЕКОТОРЫЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ	270
КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТЫ – ОТВЕТЫ	309
ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	310

ОСНОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

ААС	— антиаритмические средства	НЭ	— нежелательные эффекты
АБ	— антибиотики	ОКС	— острый коронарный синдром
АВ	— атриовентрикулярный (узел)	ОПН	— острая почечная недостаточность
АГ	— артериальная гипертензия, аминогликозиды (лекция по антибиотикам)	ОФВ	— объем форсированного выдоха
АД	— артериальное давление	ОЦП	— объем циркулирующей плазмы
АНД	— антидепрессант(ы)	П	— паркинсонизм
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент	ПГ	— простагландины
АТ ₁₍₂₎	— ангиотензин 1(2)	ПСБ	— пенициллинсвязывающие белки
AUC	— площадь под кривой «концентрация—время»	ПТ	— пищеварительный тракт
Б	— бенздиазепины	РА	— ревматоидный артрит
БА	— бронхиальная астма	РААС	— ренин-ангиотензин-альдостероновая система
ББ	— β-адреноблокаторы	САС	— симпатoadреналовая система
БКК	— блокаторы кальциевых каналов	СБО	— синдром бронхиальной обструкции
БП	— бензилпенициллин	СГ	— сердечные гликозиды
ГКС	— глюкокортикостероиды	СКВ	— системная красная волчанка
ГТРГ	— гонадотропин—рилизинг-гормон	СН	— сердечная недостаточность
ГТФ	— гуанозинтрифосфат	ТАНД	— трициклические антидепрессанты
ГЭБ	— гематоэнцефалический барьер	ФХ	— фторхинолоны
ДА	— дофамин	ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	ХПН	— хроническая почечная недостаточность
ИАПФ	— ингибиторы АПФ	ЧСС	— частота сокращений сердца
ИБЛ	— ингибиторы бета-лактамаз	ЦНС	— центральная нервная система
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ЦОГ (1, 2)	— циклооксигеназа (1, 2)
ИЛ	— интерлейкины	ЦС	— цефалоспорины соответствующего поколения
ИМ	— инфаркт миокарда	(1, 2, 3, 4)	— широкого спектра действия
ИМАО	— ингибиторы МАО	ШСД	— язвенная болезнь
ИПП	— ингибитор(ы) протонной помпы	ЯБ	
КОМТ	— катехолортометилтрансфераза		
МАО	— моноаминоксидаза		
МПК	— минимально подавляющая концентрация (антибиотика)		
МРС	— метициллин (оксациллин) резистентный стафилококк		
НГОВ	— неферментирующие грамотрицательные бактерии		
НПВС	— нестероидные противовоспалительные средства		

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

«Поменьше лекарств — только совершенно необходимых!», а не «что бы еще дать больному?»

(Б. Е. Вотчал «Очерки клинической фармакологии», 1965 г.)

Арсенал современных лекарственных препаратов очень велик: в развитых странах он, как правило, включает более 10 тысяч названий лекарств. В России, в частности, зарегистрировано примерно 17,5 тыс. препаратов, 70% приходится на 4 группы: противовоспалительные и жаропонижающие, витамины, сердечно-сосудистые, антибактериальные. Среднестатистический россиянин в начале 21 века потреблял лекарств в год на 20 долларов США, в том числе отечественных — на 8 (с введением в последние годы новых программ лекарственного обеспечения ситуация несколько улучшилась), житель США — на 245. Тем не менее и в нашей стране доля расходов на лекарства в лечебных учреждениях составляет примерно 20%.

Разумеется, каждый практический врач оперирует лишь небольшим числом лекарств в рамках своей основной специальности — обычно он неплохо знает несколько десятков, в лучшем случае — 100-150 препаратов. Но даже и в этой ситуации врачу не всегда удается главное — назначить больному «правильное» лекарство — высокоэффективное и безопасное для данного пациента и экономически приемлемое для системы здравоохранения. При этом «допустимыми нормативами» эксперты ВОЗ считают до 9% ошибочных назначений, обычный уровень на Западе — 6-8%, в России — до 25%.

Клиническая фармакология — наука о закономерностях и деталях взаимодействия лекарства и человеческого организма — является базой для рациональной фармакотерапии и позволяет оптимизировать последнюю, снизив количество ошибок. Она основывается на данных «доказательной медицины» (см. ниже), удовлетворяющих современным требованиям достоверности, которые делятся на 4 категории (имеется несколько сходных вариантов определения каждой категории, отличающихся детализацией, приводим один из них):

А Рандомизированные контролируемые исследования. Большой объем данных	Доказательства, полученные в результате проведения значительного числа хорошо организованных рандомизированных контролируемых исследований, предоставляющих убедительные данные по популяции, для которой разработаны рекомендации (целевой).

В Рандомизированные контролируемые исследования. Ограниченный объем данных.	Доказательства, полученные в результате небольшого числа рандомизированных исследований, ретроспективный или мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований, проведенных на популяции, отличающейся от целевой, либо при ограниченном числе пациентов, при частично не совпадающих результатах.
С Нерандомизированные исследования. Клинические наблюдения.	Доказательства по результатам неконтролируемых или нерандомизированных исследований или клинических наблюдений.
D Соглашение (мнение) экспертов.	Соглашение экспертов, основанное на клиническом опыте и знаниях, не удовлетворяющих критериям, изложенным выше.

Хотя результаты, полученные в рандомизированных исследованиях, считаются более надежными, их нельзя расценивать как истину в последней инстанции: нередко данные таких исследований могут противоречить друг другу, что зависит от дизайна, объема исследований и даже от ряда субъективных факторов. Кроме того, больные, участвующие в таких исследованиях, не полностью соответствуют общей популяции (имеется достаточно много критериев включения и исключения), поэтому **окончательное суждение о реальной ценности лекарства нередко формируется после длительного и широкого его использования.**

Назначая лекарство, врач (сознательно или подсознательно) придерживается определенной последовательности решений или *алгоритма*, который включает несколько этапов:

Во-первых, врач решает выбрать группу лекарств (например, анальгетик, антигистаминное средство, антибиотик и т. д.). Уже на этом раннем этапе возможны серьезные ошибки. Один из важнейших принципов клинической фармакологии — назначать лекарство, когда для этого есть показания (см. эпиграф к книге). Между тем, назначение «на всякий случай» витаминов группы В, проявляющих у ряда людей алергогенные свойства, повышает число анафилактических реакций. Повышенная температура — это защитная реакция организма и в подавляющем числе случаев при температуре ниже 38° С назначение жаропонижающих не требуется. «Притчей во языцех» стало ругинное назначение антибиотиков при вирусных заболеваниях с первого дня болезни для «профилактики вторичной инфекции». В то же время показано, что число бактериальных осложнений при вирусной инфекции не зависит от применения антибиотиков, а при ретроспективном анализе случаев анафилактического шока на антибиотики с летальным исходом было установлено что у 60% пациентов показаний для их назначений не было. Грибы рода *Candida* в полости рта присутствуют как правило и не требуют назначения противогрибковых препаратов.

Огромные средства тратятся пациентами и бюджетом на препараты с недоказанной эффективностью (ноотропы, корректоры мозгового кровообращения, многие гепатопротекторы, желчегонные, «системные ферменты» и т. п., не говоря уже о разного рода биодобавках). Врачи и больные должны понимать, что процесс разработки и выпуска пищевых добавок контролируется очень слабо.

Напротив, в случаях обнаружения стабильного АД у пожилого человека на уровне 150/90–95 мм рт. ст. врач нередко не назначает антигипертензивную терапию, расценивая это как «возрастную нижнюю границу нормы», что в дальнейшем ведет к гипертрофии миокарда со всеми нежелательными последствиями. Пока недостаточно в нашей стране врачи проводят холестеринснижающую терапию у больных ИБС (скорее всего, правда, из-за дороговизны статинов).

Во-вторых, приняв решение о назначении какой-то группы, врач выбирает конкретный препарат. Это — один из наиболее важных этапов алгоритма. Наряду с данными литературы о сравнительной эффективности и безопасности различных препаратов данной группы и собственным опытом, врач должен собрать «фармакологический анамнез» — возможно, больной уже применял препарат и может судить о его эффекте.

Современный врач должен ориентироваться в наличии и результатах контролируемых клинических испытаний (особенно для новых препаратов), что составляет основу научного их применения («медицина, основанная на доказательствах», см. выше). Такие испытания проводятся на основе специального протокола, контролируются этическими комитетами, включающими не только медиков и основаны на принципах Хельсинкской декларации, суть которой: интересы конкретного больного — превыше всего, в том числе — выше научных или абстрактных общечеловеческих ценностей. Клинические испытания должны соответствовать стандартам «качественной клинической практики» (Good clinical practice — GCP). Современные исследования обычно: рандомизированные — контрольная и подопытная группа формируется методом случайной выборки; двойные слепые; плацебо-контролируемые (исключен субъективизм врача как на стадии отбора больных, так и при оценке результатов, а также субъективизм и внушаемость пациента); проспективные — от начала до конца планируются и проводятся самим исследователем. Множество традиционно используемых средств испытаний такого рода не выдерживают. Далеко не всегда реклама препаратов соответствует их реальным качествам. При этом стоит обращать внимание на репутацию фирмы, производящей лекарство, поскольку одни и те же лекарства, производимые разными фирмами, могут иметь серьезные качественные отличия. Современное фармацевтическое производство должно соответствовать стандартам «качественной производственной практики» (Good manufacturing practice — GMP). В последние годы такие стандарты пытаются соблюдать и отечественные производители.

Понимается, наиболее надежными являются «оригинальные» препараты, созданные крупными фармацевтическими компаниями, которые способны

потратить на создание перспективного (с клинических и коммерческих позиций) препарата сотни миллионов долларов или евро. Вместе с тем выпускаемые по стандартам GMP копии (дженерики) нередко не менее активны при меньшей стоимости. Одно и то же лекарство, выпускаемое различными фирмами, имеет разные «торговые» названия, что нередко вносит путаницу. Обычно рекомендуется выписывать препараты в форме МНН (международные непатентованные названия) — они всегда указываются в аннотациях и на упаковках под торговым наименованием.

Назначая больному лекарственный препарат, следует проштудировать аннотацию — человеческая память несовершенна!

Большим подспорьем в выборе эффективного препарата служат «острые фармакологические пробы» — особенно распространены в кардиологии. Больному дают лекарство и на основании немедленной реакции (обычно — в ближайшие часы) делают заключение о целесообразности его дальнейшего использования. Наконец, выбирая препарат для хронического применения, следует учитывать перспективу приема его больным (в том числе его экономические возможности). При выборе препарата опасен как консерватизм, лечение «по традиции», так и слепое следование любым «новейшим» рекомендациям. Фраза «никто так не подвержен веяниям моды, как портные и врачи» по-прежнему актуальна.

В-третьих, врач выбирает дозу препарата, ритм введения и длительность курса лечения (последнюю не всегда можно определить заранее). Как правило, ориентировочные дозы даны в инструкциях по применению препарата. Однако ряд препаратов имеет очень широкий диапазон доз и врач имеет возможность этим воспользоваться, не «шарахаясь» от одного лекарства к другому и не комбинируя однотипные препараты без необходимости (снижается риск полипрагмазии). Например, фуросемид можно в различных ситуациях назначить в дозе от 20 до 2000 мг в день (и даже больше). Доза зависит и от индивидуальной чувствительности, а последняя — от особенностей фармакокинетики у данного больного (см. далее). Имеется тесная связь между дозой и концентрацией лекарства в крови, опосредованная биодоступностью препарата. Курс лечения может колебаться от однократного введения лекарства (эпинефрин (адреналин) при анафилактической реакции, цефазолин при периперативной химиопрофилактике) до пожизненного введения (антиангинальные, гиполипидемические и многие другие средства). Многие прежние представления о «рациональной» длительности введения лекарства сейчас пересмотрены, например, тезис об обязательной смене одного антибиотика на другой через несколько дней лечения. Сейчас считается, что эффективный у данного больного и безопасный антибиотик без веской причины менять не нужно.

В-четвертых, врач оценивает эффективность и безопасность назначенного лекарства на протяжении курса лечения в соответствии с его свойствами (эпинефрин — немедленно, антибиотики — через 48-72 часа, ди гидро-

хлорохин (плаквенил) — на протяжении полугода и т. п.) для замены или коррекции. К сожалению, в историях болезни такие данные обычно не фиксируются и причины отмены или замены одного лекарства другим при анализе истории остаются загадкой. **Мировая этическая практика требует учета нежелательных эффектов лекарств в течение всего периода нахождения их в обращении, причем побочным эффектом считается любой, наблюдаемый во время приема препарата** (внешне, возможно, совершенно не связанный с фармакологическими свойствами). Чем солиднее производитель препарата, тем, как правило, большее число побочных эффектов указано в аннотации. Имеется система учета нежелательных эффектов, которая делает первые шаги и в России.

В-пятых, врач оценивает логичность комбинирования лекарств у больного, учитывая нежелательность полипрагмазии. Нередко комбинированное применение препаратов разумно: комбинация антибиотиков для борьбы с неизвестной флорой при сепсисе, противотуберкулезных препаратов, учитывая быстрое возникновение устойчивости микобактерий, антиишемических средств при остром коронарном синдроме и т. д. С другой стороны, монотерапия нередко облегчает врачу оценку эффективности и безопасности лекарства, снижает число врачебных ошибок, непредусмотренных (а часто — непредсказуемых) взаимодействий, она экономически выгодна. **В стационарах достаточно часто ситуация, когда больной принимает до выписки несколько лекарств, а затем получает рекомендацию принимать какое-нибудь одно из них без всякой уверенности, что именно этот препарат из всей комбинации наиболее целесообразен.**

Наконец, показано, что при «перегрузке» больного лекарствами резко снижается дисциплина их приема, амбулаторный больной отказывается от лечения.

Для оптимизации каждого шага алгоритма и всей фармакотерапии в целом в штат лечебных учреждений введена должность «врач-клинический фармаколог», в обязанности которого включены участие в проведении лекарственной терапии проблемных больных, анализ рациональности фармакотерапии и допустимых ошибок, организация клинических испытаний препаратов. Опыт работы таких специалистов на Западе и в нашей стране показал ее клиническую и экономическую целесообразность, причем роль лечащего врача не снижается.

В частности, клинический фармаколог, учитывая данные по эффективности и безопасности лекарств и их стоимость, участвует (в составе формулярного комитета) в создании так называемых «стандартов фармакотерапии» для часто встречающихся в данном лечебном учреждении нозологических форм (используемые препараты на каждом этапе заболевания, длительность приема, стандартная доза, примерная стоимость курса лечения). Имеются и международные стандарты, разработанные группами экспертов (например, GINA — стандарт, в частности, использования лекарств при бронхиальной астме). На уровне страны специ-

альными группами экспертов разрабатываются, а затем административно утверждаются федеральные стандарты, а на уровне «территорий» (в том числе — Тюменской области) — региональные. Пока что они имеются не для всех нозологий, да и качество некоторых вызывает нарекания.

Суммируя стандарты, получают «лекарственный формуляр» — ограничительный список препаратов основного использования, для которых имеются убедительные доказательства эффективности и безопасности. Применение других (обычно более дорогих или менее эффективных) лекарств врачом возможно лишь после тщательного обоснования и решения врачебных комиссий. (По предварительным данным, около 20% лекарств, используемых в России, малоактивны или токсичны). Клинический фармаколог работает в тесном контакте с руководителем лечебного учреждения (подчиняясь непосредственно ему) и его заместителями по лечебной работе.

* * *

При назначении лекарства больному в стандартной дозе врач рассчитывает получить эффект, описанный для этого препарата в руководствах и аннотациях. Такой результат, однако, бывает далеко не всегда: действие лекарства может оказаться либо не выраженным, либо неожиданно сильным. Чаще всего это обусловлено изменениями фармакокинетики и вследствие этого «биодоступности» препаратов (уровня поступления их в кровь по отношению к введенной дозе с последующим попаданием к рецептору) — «фармакокинетическая» фаза взаимодействия лекарства и организма.

Имеется и «фармакодинамическая» фаза — взаимодействие с рецептором и последующие реакции, также определяющие выраженность влияния лекарства.

Изменения обычной фармакокинетики препарата могут произойти на каждом из ее этапов (всасывание, распределение, метаболизм, выведение) и зависят от свойств препарата, макроорганизма либо дополнительных факторов (нередко — от воздействия других лекарств).

Всасывание лекарств в кровь

Попадание в кровь обязательно для осуществления резорбтивного эффекта препарата при любом пути введения (парентеральном и энтеральном). Известные механизмы всасывания (трансмембранного пересхода препаратов) — *простая и облегченная диффузия, активный транспорт, пиноцитоз* — обычно функционируют параллельно, особенно в кишечнике, и реально регулировать эти процессы, за редким исключением, пока не удается.

При внутривенном введении о всасывании говорить не приходится, т. к. препарат полностью поступает в кровь, поэтому у тяжелых больных при экстренном введении это — путь выбора. Подкожное и особенно внутримышечное введение дают обычно довольно стабильное всасывание, которое может ослабляться лишь при тяжелых нарушениях кровообращения и микроциркуляции (застойная сердечная недостаточность, шок, коллапс, обес-

звуживание, местный сосудистый спазм). Объем раствора лекарства, вводимого в мышцы, не должен превышать 10 мл. Некоторые препараты (глюкокортикостероиды, прокаинамид, диазепам) из мышц всасываются нестабильно. Иногда по неясным причинам всасывание зависит от места введения: гепарин под кожу лучше вводить в область передней верхней подвздошной ости, лидокаин — в дельтовидную, а не в ягодичную мышцу и т. п. У детей раннего возраста лекарства при подкожном введении обычно всасываются быстрее (эпинефрин), в то же время всасывание антибиотиков-аминогликозидов при внутримышечном введении — нестабильно.

Достаточно стабильным (при использовании адекватных формообразующих веществ) является всасывание с поверхности кожи (у детей раннего возраста оно повышено), что используют не только в дерматологии, но и, например, в кардиологии (мази и пластыри с нитратами, клонидином). Однако общая площадь всасывания при этом очень мала (вся поверхность кожи взрослого человека — $1,7 \text{ м}^2$, в то время как всасывающая поверхность кишечника, включая ворсинки — 120 м^2 , легких — около 100 м^2), что снижает эффект воздействия и не позволяет использовать такой путь широко.

Ингаляционное введение препаратов (обычно — при бронхиальной астме или ХОБЛ) проводится сейчас с помощью специальных устройств (турбухалеры, небулайзеры и др.), способствующих попаданию в бронхиальное дерево максимального количества лекарства.

Энтеральное введение препаратов включает пероральный и ректальный пути. Последний отличается тем, что часть лекарства, минуя печень, попадает непосредственно в кровь системы нижней поллой вены; к тому же ректально лекарства удобно вводить детям, лицам в бессознательном состоянии. Вместе с тем, всасывание лекарств из прямой кишки нестабильно, при этом чаще проявляется их раздражающий эффект.

Минует печень (и не разрушается ее ферментами) лекарство и при сублингвальном введении, широко используемом для скорой помощи. Помимо традиционного нитроглицерина, под язык применяют нифедипин, клонидин (для купирования гипертензивного криза), метилтестостерон и др. Лучше при этом таблетку предварительно разжевать, а слюну стараться не проглатывать. Сейчас появились специальные буккальные (защечные) формы некоторых из этих средств (нитроглицерин, окситоцин). Вместе с тем, в ряде работ эффективность сублингвального введения антикальциевых препаратов ставят под сомнение.

Наиболее важны проблемы нестабильности всасывания при пероральном, самом частом пути введения препаратов. Всасывание из кишечника может, в частности, изменяться при самых небольших изменениях химической структуры лекарства (изоланид, практически идентичный дигоксину, всасывается из кишечника в 2 раза медленнее и фактически исключен из врачебной практики), а также при изменении состава «формообразующих» веществ, что часто встречается при производстве

таблетированного препарата различными фирмами. При этом быстрое всасывание с высокой концентрацией в крови — не всегда идеальный вариант. Часто предпочитают равномерное всасывание, создающее стабильную концентрацию, обеспечиваемое специальным составом таблеток (формы SR — slow release — медленное высвобождение или CR — controlled release — контролируемое высвобождение) и другие аббревиатуры — для блокаторов кальциевых каналов, противопаркинсонных препаратов, пролонгированных теофиллинов и ряда других средств. Введение внутрь плохо всасывающихся препаратов (например, рифаксимины, аминогликозидов, ванкомицина) используется для оказания эффекта в просвете кишечника.

Скорость всасывания снижается за счет наличия пищи, которая адсорбирует на себе лекарства, в желудке и верхнем отделе кишечника. Обычное правило — принимать лекарства натощак, если они не повреждают слизистую желудка (как, например, аспирин) либо не используются как регуляторы самого процесса пищеварения (как панкреатические ферменты либо желчегонные). При этом лекарства рекомендуется запивать достаточным количеством воды (не менее 200 мл), тогда ускоряется прохождение в кишечник и всасывание, особенно у лежащих больных, меньше риск повреждения слизистой. Вместе с тем, при наличии пищи в пищеварительном тракте усиливается кровообращение в стенках желудка и кишечника, за счет чего может повыситься темп всасывания некоторых препаратов. В частности, при приеме во время или после еды повышается биодоступность гидралазина (апрессин), пропранолола (анаприлин), фенитоина (дифенин), метопролола, гипотиозида, оксазепамы, цефалексина, метронидазола, некоторых форм эритромицина. Ускоряют всасывание большинства лекарств жир и алкоголь (что не является поводом к использованию последнего).

Таким образом, для получения стандартного ответа условия приема лекарства должны быть тоже максимально стандартизированы.

Особенно подвержено колебаниям всасывание антибиотиков тетрациклинового ряда — его тормозят кальций и продукты, его содержащие (молоко), сульфат железа, некоторые другие двухвалентные ионы.

Всасывание может замедлиться за счет дисфункционального состояния пищеварительного тракта, в первую очередь — кишечника (нарушения перистальтики и состояния слизистой). В частности, при хронических энтероколитах слой слизи на поверхности кишки, усиленная перистальтика, поступление жидкости в кишечник могут существенно нарушить всасывание. Сниженная перистальтика (парез кишечника, например, послеоперационный) также замедляет темп всасывания (так как лекарство контактирует с ограниченным участком слизистой) и необходимая концентрация в крови не создается. Снижено всасывание при нарушениях кровообращения в кишечнике (сердечная недостаточность, цирроз печени, когда нарушен отток крови в портальные сосуды).

Всасывание меняется за счет вариаций, связанных с возрастом больного. У пожилых лиц эти изменения сводятся в основном к его снижению. У де-

теи, особенно раннего возраста, всасывание нестабильно: тонкая слизистая, обильные сосуды способствуют его ускорению, а нередкая задержка эвакуации из желудка — замедлению. К тому же у детей легче происходит нарушение всасывания при заболеваниях пищеварительного тракта или других органов. Расчет доз для детей представляет сложную проблему. Предложено много формул, наиболее точные из которых предусматривают расчет по поверхности тела (площадь поверхности тела ребенка делить на 1,73 и умножать на дозу взрослого). Близким является следующий расчет: доза ребенка — при массе тела менее 30 кг = $(\text{масса} \times 2)\%$ дозы взрослого; более 30 кг = $(\text{масса} + 30)\%$ дозы взрослого.

Всасывание одних лекарств снижается за счет одновременного использования некоторых других, в первую очередь, обволакивающих, антацидов, адсорбентов (альмагель и его аналоги, активированный уголь). Необходим интервал (1–1,5 часа) между их приемом и введением других препаратов. Связывая сероводород, ослабляют перистальтику и тем самым — всасывание препаратов железа. Аналогично (влияя на перистальтику) могут действовать М-холинолитики (они, наряду с опиатами, дигоксином, задерживают и опорожнение желудка). β -адреноблокаторы могут снизить всасывание, ослабляя кровообращение в кишечнике.

Для контроля полноты всасывания можно определять концентрацию препаратов в крови, однако практическое значение этого невелико: часть препаратов быстро уходит из крови в ткани, где и «работает» (например, ГКС), описаны волнообразные колебания концентрации и т. п. Наиболее важным для практики, по данным экспертов ВОЗ, являлось определение в крови концентраций антибиотиков — аминогликозидов и гликопептидов (ванкомицин), сердечных гликозидов, а также теофилина, дифенина. Последние используются сейчас все реже.

Распределение лекарств между кровью и тканями

Результатом распределения является попадание лекарства к месту действия (в биофазу), где часть молекул препарата связывается с рецепторами, что и определяет его эффект.

Диффузионный обмен молекулами лекарства между кровью и тканями идет постоянно. Для некоторых лекарств быстро устанавливается равновесие, некоторые с трудом попадают в ткани, другие наоборот — очень быстро проникают и длительно там задерживаются. Эти особенности каждого препарата отражаются данными о его «кажущемся объеме распределения» — отношении введенной дозы к концентрации в крови — измеряется в литрах. Никакому реальному объему он может не соответствовать. Малый объем распределения (6–10 литров) говорит о плохом проникновении лекарств из крови в ткани — молекулы поступают только во внеклеточное пространство. На распределение влияет водо- и липидорастворимость препаратов — у липидорастворимых объем распределения большой, но такие данные в аннотациях нередко отсутствуют.

Наибольшую роль в поступлении препарата из крови в ткани и накоплении его там играют 3 фактора:

- **Интенсивность кровообращения в органе (ткани).** Лекарства лучше поступают в интенсивно кровоснабжаемые органы (печень, почки), хуже — в слабо кровоснабжаемые (костная ткань). Нарушения регионального кровотока (при застойной сердечной недостаточности, тромбозах) могут изменить поступление лекарства в ткани.
- **Состояние гисто-гематических барьеров** (практическое значение имеют гематоэнцефалический, гематоофтальмический, у беременных — плацентарный барьер) — меняется при воспалительных процессах (например, при менингите повышается проницаемость мозговых оболочек для пенициллина, что может усилить судорожное действие последнего). У детей проницаемость барьеров выше, что может обусловить более сильный эффект препаратов. Некоторые препараты заведомо плохо проникают в мозг (антибиотики-линкозамиды). В капиллярах мозга (и тестикул) отсутствуют «водные поры», которые обычно пропускают лекарства с молекулярной массой ниже 30 кД. Содержание лекарств в ЦНС зависит и от активности локальных «экскреторных» механизмов, в частности, хориоидальных сплетений, захватывающих и удаляющих ксенобиотики. Некоторые препараты (антибиотик цефтриаксон) удаляются из ЦНС плохо и долго там задерживаются (выгодный лечебный эффект).
- **Связывание лекарств с белками крови** (особенно — альбуминами) и другими структурами (липопротеинами) — в ткани проникает лишь не связанная с белком (свободная) фракция препарата. Правда, связь эта чаще всего непрочная (ионная или вандерваальсова) и различия в степени связывания — от 40 до 98% для разных препаратов — обычно не идентичны различиям в степени их поступления в ткани. Но определенную роль этот фактор все же играет. Быстрое увеличение «свободной» фракции может вести к четкому усилению эффекта, причем при высокой степени связывания эффект сильнее, поскольку при снижении связывания, например, с 96 до 92% свободная фракция возрастает в 2 раза (с 4 до 8%). Такое возрастание может произойти при вытеснении из связи с белком одного лекарства другим (например, **непрямых антикоагулянтов — нестероидными противовоспалительными средствами либо парацетамолом с резким снижением свертываемости крови**). Антиаритмик хинидин вытесняет из связи с белком дигоксин, повышая активность и токсичность последнего. Кстати, лекарства могут вытеснять из связи с белком и эндогенные продукты. Практически наиболее важно — вытеснение барбитуратами билирубина (обычно — в детском возрасте).

К необычно сильному эффекту лекарств (в частности, diazepam, хлорпромазина, пропранолола, хинидина) может вести гипоальбуминемия, чаще встречающаяся у пожилых лиц, на фоне хронических заболеваний

печени, потери белка у ожоговых больных и у больных с нефротическим синдромом. С другой стороны, введение одновременно с лекарственным препаратом плазмы или альбумина может усилить связывание с белком и ослабить эффект. При некоторых заболеваниях (ревматоидный артрит, болезни почек) повышается уровень α_1 -гликопротеинов, хорошо связывающих лекарства-основания (пропранолол, хлорпромазин) со снижением их активности. Повышение фракции α_2 -глобулинов (в составе которой имеется белок транскортин) усиливает связывание ГКС.

Для водорастворимых лекарств, например, дигоксина, доза (по отношению к массе тела) с возрастом снижается, поскольку у детей в организме воды относительно больше (70–85% против 55% у взрослых) и лекарства легче распределяются в водной фазе.

Метаболизм лекарств

Частично происходит в полости рта, желудке, кишечнике (в частности, изопреналин инактивируется в кишечнике, связываясь с сульфатами, поэтому нужно принимать его под язык), но в основном — в печени. Ферментные ансамбли, содержащиеся в гепатоците (главным образом, в микросомах — система СYP — цитохрома P450), способны метаболизировать практически любой ксенобиотик. **Существенную роль в их активности играют генетические факторы, определяющие полиморфизм этих ферментов.** Различают два взаимосвязанных этапа метаболизма лекарств. Первый — это *преконъюгация* (главным образом, гидроксилирование), в результате лекарство становится более реакционноспособным и подготовленным для второго этапа — *конъюгации* — присоединения к образовавшимся на первом этапе метаболитам уксусной, серной, глюкуроновой кислоты, глицина, некоторых других соединений, что ведет к повышению полярности, водорастворимости лекарств и облегчению их выведения с мочой (снижается реабсорбция в канальцах почек).

В процессе метаболизма, в частности, первого этапа, лекарство обычно теряет активность и токсичность. Реже происходит наоборот. Так, в активную форму переходят: азатиоприн (в меркаптопурин), эналаприл (в эналаприлат). Токсичные метаболиты (летальный синтез) возникают при расщеплении изониазида, парацетамола, фенитоина, карбамазепина, дифенгидрамина (димедрол), фенотиазин. Особенно следует отметить популярный ранее амидопирин — он преобразуется в канцероген диметилнитрозамин и поэтому из практики исключен.

Наиболее интенсивно лекарство (при приеме внутрь) метаболизируется при первом прохождении через печень после всасывания в воротную систему — часто при этом разрушается до 90% препарата.

Необычный метаболизм (с усилением или ослаблением эффектов или вообще нестандартной реакцией на лекарство) может зависеть от генетических нарушений — врожденного изменения содержания (обычно — дефицита) некоторых ферментов («непрямой фармакогенетический ответ»).

Так, дефицит микросомальных оксидаз смешанных функций ведет к нарушению метаболизма антикоагулянтов, барбитуратов, фенитоина, β -блокаторов, трициклических антидепрессантов, кодеина — с накоплением токсичных метаболитов. Дефицит ацетилтрансферазы ведет к необычному расщеплению изониазида, гидралазина, прокаинамида, фенелзина, некоторых сульфаниламидов с накоплением токсичных метаболитов; снижение активности псевдохолинэстеразы крови резко удлиняет действие миорелаксанта дитилина. Фенилкетонурия (дефицит фенилаланин-4-гидроксилазы) усиливает эффект катехоламинов; дефицит каталазы (акаталазия) повышает токсичность перекиси водорода. Дефицит метгемоглобин-редуктазы повышает шанс накопления метгемоглобина (с гипоксией) под влиянием нитрофуранов, сульфаниламидов, хлорамфеникола, противомаларийных препаратов, сульфосалазина. Самый частый генетический дефект, отражающийся на эффекте лекарств — недостаток фермента Г-6-Ф-дегидрогеназы в мембранах эритроцитов, что ведет к легкому возникновению гемолиза под влиянием большого числа препаратов (нитрофураны, хинолоны, аспирин, ацетаминофен (парацетамол), витамин К и др.). Предсказать наличие «метаболического» генетического дефекта трудно. Как правило, его констатируют лишь после обнаружения необычного эффекта лекарственного препарата.

К наиболее опасным «прямым фармакогенетическим ответам» организма относятся врожденная нечувствительность к непрямые антикоагулянтам и нарушения метаболизма кальция с возникновением злокачественной гипертермии на введение миорелаксантов и общих анестетиков (может помочь препарат дантролен, но в России он отсутствует). *Идиосинкразия* — врожденная гиперчувствительность к лекарствам — редка и непредсказуема.

Чаше нарушения интенсивности метаболизма возникают при заболеваниях печени. В частности, на фоне цирроза печени не только снижается число «работающих» гепатоцитов, но и появляются пути кровотока в обход печени (анастомозы с сосудами пищевода), что, естественно, изменяет метаболизм. К тому же при циррозе снижен синтез альбуминов, что увеличивает свободную фракцию препаратов. Особенно влияет поражение печени на судьбу быстро и мощно метаболизирующихся лекарств (β -адреноблокаторы, теофиллин — при этом они дольше циркулируют в крови), судьба медленно метаболизирующихся препаратов (диазепам, фенитоин) меняется меньше. На фоне поражения печени возрастает частота лекарственных энцефалопатий. Оценить метаболизирующую функцию печени можно с помощью различных тестов (антипириновый, лидокаиновый и др.).

Имеют значение возрастные особенности метаболизма: у детей раннего возраста и пожилых лиц активность метаболизирующих ферментов снижена, лекарство слабее разрушается и обычно действует интенсивнее. О половых различиях в действии препаратов известно мало. Достовер-

ными можно считать данные о способности препарата-антиоксиданта *тирилазид* (фридокс) оказывать позитивный эффект при субарахноидальном кровоизлиянии только у мужчин (используют его, правда, очень ограниченно).

Большое практическое значение имеет влияние одних препаратов на метаболизм других за счет изменения активности микросомальных ферментов (оксидаз смешанных функций). Некоторые препараты усиливают (индуцируют) активность ферментов, снижая при этом концентрацию других, например, контрацептивных средств, что может привести к нежелательной беременности. Другие лекарства, напротив, ингибируют активность ферментов. К часто использовавшимся ранее индукторам относится фенobarбитал (снотворное, противосудорожное). Он активизирует также и конъюгирующие ферменты, что используют для снижения уровня билирубина при желтухах — фенobarбитал усиливает его переход в легко выводимую форму. Другие индукторы — рифампицин, преднизолон, дифенгидрамин, диазепам.

К ингибиторам активности микросомальных ферментов относятся итраконазол, верапамил, вальпроевая кислота, хлорамфеникол, β -адреноблокаторы, эритромицин, амиодарон, лидокаин. Вообще говоря, блокада тех или иных ферментов является механизмом действия многих лекарств: ингибиторов MAO, АПФ и т. д. Препараты могут влиять и на собственный метаболизм — так, барбитураты, нитроглицерин являются аутоиндукторами, а верапамил, пропранолол — аутоингибиторами. Из бытовых ядов индуцирующими свойствами обладает никотин (особенно усиливает расщепление теofilлина) и алкоголь. Последний в высоких дозах и при длительном воздействии может не только индуцировать, но и ингибировать ферменты. Действие ингибиторов ферментов проявляется обычно быстро, а индукторов — значительно медленнее.

Суммарно метаболизм и выведение (см. далее) определяют длительность пребывания препарата в организме, в частности, в крови (что количественно характеризуется «**периодом полувыведения**» ($T_{1/2}$) — временем, за которое концентрация препарата в крови снижается вдвое. Практически за 1 период полувыведения выводится 50% препарата, за 2 — 75%, за 3 — 90%. Этот параметр «подсказывает» и время установления так называемой «равновесной» концентрации (вводимая и выводимая дозы уравниваются) — для большинства лекарств — после 5 периодов полувыведения. Через это же время (5 периодов) лекарство практически полностью покидает организм после прекращения введения — период «отмывки» при клинических испытаниях. Для большинства лекарств $T_{1/2}$ у новорожденных — в 2-3 раза больше, чем у взрослых. У младших школьников метаболизм (и выведение) происходят, напротив, несколько быстрее, чем у взрослых, а у подростков — примерно так же. Кроме того, в последние годы показано, что с падением концентрации препарата $T_{1/2}$ существенно удлиняется.

Выведение лекарств

Осуществляется в основном почками, в меньшей степени — печенью (выделение с желчью, затем — через кишечник). В последнем случае некоторые лекарства могут вступать в так называемый «энтерогепатический круг», повторно всасываясь в кишечнике. Суммарно в основном эти два пути определяют скорость очищения крови от препарата (его «общий клиренс»). С желчью выводятся в основном жирорастворимые вещества (в частности, сердечные гликозиды), с мочой — водорастворимые. На интенсивность выделения лекарств печенью (как и на метаболизм) влияют нарушения ее функционального состояния (гепатит, цирроз и пр.). В последние годы изучается роль **Р-гликопротеида** — транспортной системы, переносящей лекарство из энтероцитов обратно в просвет кишечника и тем самым снижающей всасывание и усиливающей выведение.

Основной способ выделения лекарств через почки — клубочковая фильтрация, но для отдельных препаратов (пенициллин, антидиабетические сульфаниламиды, аспирин, гипотиазид, этакриновая кислота, хлорпромазин, хинидин, морфин, трициклические антидепрессанты и др.) играет роль и активная канальцевая секреция с участием транспортных систем.

Выделение лекарств может резко понижаться при заболеваниях почек (гломерулонефрит и др.) с явлениями почечной недостаточности. Интенсивность фильтрации (и выделения лекарств) снижается при недостаточности кровообращения. У детей эффективность почечного кровотока и скорость фильтрации приходит к «взрослому» уровню в возрасте 1–2 года. Во всех этих случаях потенциально токсичные (особенно нефротоксичные, например, антибиотики-аминогликозиды) препараты нужно вводить в меньших дозах и с большими интервалами. Это особенно следует учитывать у детей до 6 месяцев и у пожилых лиц, у которых элиминация может быть снижена.

Чувствительными показателями нарушения функции почек являются содержание в крови остаточного азота и особенно — клиренс креатинина (эндогенного продукта, выделяющегося исключительно путем почечной фильтрации). Для большинства лекарств в аннотациях обычно имеются указания о коррекции дозы в зависимости от уровня или, чаще, клиренса креатинина (КК).

КК (мл/мин) для взрослых мужчин рассчитывают по формуле:

$$\frac{\text{масса тела (кг)} \times (140 - \text{возраст})}{85 \times \text{креатинин сыворотки (мг/дл)}}$$

Для женщин и детей вводятся поправки.

На поступление лекарств в мочу влияет ее pH: в кислую мочу в целом активнее поступают лекарства-щелочи (морфин, кодеин, стрептомицин, имипрамин, хлорохин и др.), в щелочную — лекарства-кислоты (сульфаниламиды, нитрофураны, салицилаты, барбитураты). Кстати, активность таких групп препаратов как пенициллины, тетрациклины,

сульфаниламиды в кислой моче повышается. Для подкисления мочи больному можно давать фруктовые соки, аскорбиновую кислоту, для подщелачивания — гидрокарбонат натрия и другие антациды, гипотиазид, ацетазоламид (диакарб).

Возможно и взаимовлияние лекарств на выведение с мочой. Так, выведение большинства препаратов ускоряется диуретиками (на этом основан метод детоксикации с помощью «форсированного диуреза» при лекарственных отравлениях). Описана конкуренция лекарств, выделяющихся путем канальцевой секреции, за транспортные системы выведения. Например, мощный диуретик фуросемид может парадоксально снижать выведение ряда антибиотиков (пенициллин, гентамицин, хлорамфеникол). Аналогично действует противоподагрический препарат этамид, а вещество, сходное с ним — пробенецид — специально используют для задержки выделения пенициллина.

Таким образом, учет возможностей изменения фармакокинетических параметров дает врачу дополнительный шанс оптимизации фармакотерапии. **Интегральной объективной характеристикой фармакокинетических параметров, тесно связанной с эффективностью препарата, считается площадь под фармакокинетической кривой — AUC (area under curve) при различных путях введения.** Для расчета AUC необходимы многократные оценки концентрации препарата в крови на протяжении суток, что возможно лишь при наличии соответствующей дорогостоящей аппаратуры.

Вариации эффективности и токсичности лекарств могут быть связаны и с изменениями фармакодинамики, то есть характера и выраженности реакции рецепторов на воздействие препарата и, соответственно, влияния на органы и системы. В организме весьма распространен «серпантинный» тип рецептора: белковая цепочка семикратно пересекает клеточную мембрану. Со способностью достигать рецептора нередко связывают «максимальную» эффективность лекарства, определяющую клинический эффект.

Фармакодинамика, естественно, тесно связана с фармакокинетикой, биодоступностью, поскольку характер действия лекарств зависит от числа взаимодействий его молекул с рецепторами, на чем основано понятие о соотношении «доза-эффект» препарата. Разумеется, более важна не абсолютная доза, а концентрация препарата в крови. При этом минимальным терапевтическим уровнем считается EC_{50} (effective concentration — концентрация, при которой наблюдается 50% максимального возможного эффекта). Высокую по отношению к EC_{50} начальную концентрацию многие считают ключевым фактором эффективности. Интервал от EC_{50} до концентрации с первыми признаками побочного действия носит название терапевтический диапазон действия препарата (для теофиллина — между 10 и 20 мг в литре плазмы). Отношение AUC/EC для ряда антибиотиков (фторхинолоны) характеризует их эффективность.

Вместе с тем, нередко параллелизм между концентрацией и эффектом отсутствует. Так, концентрация эналаприла в плазме через 12 часов снижа-

стесня по сравнению с пиковою в 16 раз, а степень торможения АПФ — всего на 20%, что, видимо, зависит от прочности связывания непосредственно с рецептором, которая важна и для других препаратов. Например, действие α -адреноблокатора феноксибензамина, образующего с рецептором прочную ковалентную связь, длится около 2 суток — пока не образуются новые рецепторы. Реакция рецепторов на лекарство может снижаться (десенситизация) за счет конформации и расщепления специфическими белками. Число рецепторов под влиянием агонистов может снижаться (down-regulation), что, в частности, важно для эффектов β -адреномиметиков, а также возникновения «синдрома отмены». Может быть затруднен доступ лекарства к рецептору (например, при воспалительном процессе), что актуально при бронхиальной астме.

Взаимодействие лекарства с рецептором «запускает» первичную фармакологическую реакцию путем различных механизмов. В частности, оно может непосредственно вести к изменениям ферментативной или генной активности (как в случае внутриклеточных рецепторов к ГКС). Агонист может связываться с внешним участком трансмембранного белка, стимулируя активность внутриклеточной части (предсердный натриуретический фактор), открывать или блокировать тот или иной ионный канал (холиномиметики, БКК) либо активировать эффекторные системы, передавая сигнал через ГТФ-связывающий G-белок (адреномиметики). Термин «агонист/антагонист» характеризует препарат с более мягким эффектом, который способен стимулировать рецепторы, но в то же время ослаблять действие агониста (свойство, например, некоторых опиоидов). При этом чувствительность рецепторов меняется с возрастом: у детей чувствительность к сердечным гликозидам снижена, у пожилых, напротив, повышена (как и к диуретикам). К БКК дети, наоборот, более чувствительны (может быть резкое падение артериального давления).

Классическими являются данные о взаимодействии лекарств на уровне рецептора по конкурентному (холиномиметики — холинолитики и т. п.) или аллостерическому варианту. В целом же фармакодинамические взаимодействия заранее предсказать нелегко, хотя впоследствии удастся их объяснить.

Так, большинство диуретиков усиливают эффект и токсичность сердечных гликозидов (за счет выведения ионов калия); на фоне хлорпромазина (аминазин) за счет его α_1 -блокирующего действия может оказать извращенный эффект адреналин (снижать артериальное давление); диуретики за счет контринсулярного эффекта могут ослаблять действие сахароснижающих средств; нестероидные противовоспалительные средства за счет антипростагландинного действия — ослаблять эффект диуретиков и повышать их токсичность; ГКС (возможно, за счет задержки натрия) — снижать эффект гипотензивных препаратов, антибиотиков — усиливать действие непрямых антикоагулянтов за счет нарушения синтеза витамина К в кишечнике и т. д. Частично такого рода взаимодействия целена-

правленно используются в клинике (например, введение калия, унитиола как антидотов при передозировке сердечных гликозидов, комбинирование антигипертензивных средств). Вместе с тем, они могут лежать в основе неэффективности либо токсичности фармакотерапии. Особенно это проявляется при одновременном назначении большого числа препаратов, когда все тонкости многочисленных взаимодействий учесть практически невозможно. Поэтому ликвидация полипрагмазии является одной из мер повышения эффективности и безопасности фармакотерапии.

В последние годы особенно актуальны вопросы дисциплины выполнения врачебных назначений (*compliance* – от английского слова *comply* – слушаться, подчиняться), в частности, приема лекарств, особенно в детской практике и у пожилых лиц. Показано, что дисциплина приема тем ниже, чем больше лекарств назначено. Пожилые люди, нередко страдающие множественной патологией, являются основным субъектом назначения лекарств. Отсюда рациональным клинико-фармакологическим подходом является подбор для них «многоцелевых» препаратов. При этом лекарства с узкой терапевтической широтой (таких большинство) вначале назначают в сниженной дозе; требуется четкая инструкция для больного (нередко нужно написать ее крупными буквами). Ряд лекарств у пожилых более активны и токсичны (бенздиазепины, НПВС).

Считается, что уже через 15 мин после беседы с врачом половина сказанного забывается больными или родственниками. Для повышения дисциплины приема лекарств врачам рекомендуется:

- записывать инструкции для больных;
- использовать простые схемы лечения (но, разумеется, эффективные);
- подчеркивать роль важнейших препаратов;
- проводить контрольные звонки или посещения;
- разрушать предубеждения и неверную информацию;
- наладить взаимопонимание с больным или родственниками (это – главное).

Понимание врачом клинико-фармакологических закономерностей, роли алгоритма назначений, стандартов, лекарственного формуляра, при необходимости – привлечение клинического фармаколога не только эффективно помогает больному, но и экономически оптимизирует фармакотерапию, что создает альтернативу бездумному использованию иногда чрезвычайно дорогостоящих лекарственных препаратов.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Как получают доказательства категории А?
2. Перечислите 5 компонентов алгоритма назначения лекарств.
3. Расшифруйте аббревиатуры: МНН, GCP, GMP, SR.
4. Что такое «стандарт» фармакотерапии?
5. Что такое «лекарственный формуляр» ЛПУ?

6. Кто, по Вашему мнению, должен входить в формулярный комитет ЛПУ?
7. Перечислите основные этапы фармакокинетики.
8. По Вашему мнению, этапы фармакокинетики протекают последовательно или параллельно?
9. Что такое дженерик?
10. Считать ли формально нежелательным эффектом принимаемого бронходилататора перелом малоберцовой кости у больного?
11. Какие группы препаратов не рекомендуют принимать натошак?
12. Какие изменения перистальтики меняют всасывание?
13. Чем измеряется и о чем говорит показатель «объем распределения»?
14. Расшифруйте термин «распределение».
15. Назовите 3 фактора, влияющих на распределение.
16. Может ли у человека массой 70 кг объем распределения быть 200 литров?
17. Приведите пример опасности, связанной с вытеснением одних лекарств другими из связи с белком.
18. Что такое «эффект первого прохождения» лекарства?
19. Каков самый частый генетический дефект, отражающийся на действии лекарств?
20. Назовите 2 индуктора и 2 ингибитора микросомальных ферментов печени.
21. Почему желательно знать период полувыведения лекарства?
22. Назовите показатель функции почек, прямо относящийся к выведению лекарств?
23. Расшифруйте аббревиатуры EC, AUC.
24. Сможете ли Вы в обычной больнице определить AUC?
25. Приведите 2 примера фармакодинамического взаимодействия лекарств.
26. Переведите слово «комплайенс» на русский язык.

КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТЫ*

1. Данные категории А получают:
 - а) в рандомизированных исследованиях;
 - б) путем соглашения экспертов;
 - в) при неконтролируемых испытаниях;
 - г) любой вариант возможен.
2. «Третий шаг» алгоритма назначения лекарства это:
 - а) оценка эффективности лечения;
 - б) выбор дозы и длительности курса;
 - в) выбор группы препаратов;
 - г) любой вариант неверен.

* Здесь и в дальнейших разделах — выбрать один верный ответ.

3. Введение должности клинического фармаколога:
 - а) снижает стоимость лечения;
 - б) снижает число ошибок;
 - в) снижает роль лечащего врача;
 - г) всё, кроме В.
4. Согласно приказу 494 клинический фармаколог подчиняется:
 - а) зав. аптекой;
 - а) зав. терапевтическим отделением;
 - в) начмеду по терапии;
 - г) непосредственно главному врачу.
5. В обязанности клинического фармаколога входит следующее, кроме:
 - а) участия в составлении формуляра;
 - б) участия в курации проблемных больных;
 - в) сбора информации о побочных явлениях;
 - г) ежедневной коррекции врачебных назначений.
6. Лекарственный формуляр больницы – это:
 - а) полный список арсенала лекарств;
 - б) список для льготного отпуска;
 - в) «ограничительный» список;
 - г) список жизненно важных лекарств.
7. Термин GMP имеет отношение к:
 - а) испытаниям лекарств;
 - б) изготовлению лекарств;
 - в) клиническому использованию лекарств;
 - г) продаже лекарств;
 - д) ничему из упомянутого.
8. Термин GCP имеет отношение к:
 - а) испытаниям лекарств;
 - б) изготовлению лекарств;
 - в) распространению лекарств;
 - г) продаже лекарств;
 - д) ничему из упомянутого.
9. Алгоритм применения лекарства это:
 - а) поиск литературы по препарату;
 - б) последовательность шагов по выбору и применению препарата;
 - в) обсуждение с лечащим врачом пользы препарата для больного;
 - г) сборник нормативных актов по применению лекарств;
 - д) ничего из упомянутого.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ И ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ

Противомикробные препараты — это, видимо, наиболее часто используемые в клинической практике лекарства. При использовании их главным ориентиром для врача является *вид предполагаемого возбудителя*.

Хотя из огромного количества бактерий, окружающих человека (35 групп по Определителю бактерий (Берджи) Американского бактериологического общества) лишь 9 групп потенциально патогенны, число патогенов все же очень велико. Большинство из них, однако, проявляют эти свойства лишь в условиях снижения иммунитета.

В первые дни или часы (в зависимости от современности оборудования бактериологической лаборатории) о возбудителе судят, исходя из клинического диагноза (связанного с предполагаемым бактериологическим). Например, при диагнозе пневмонии у новорожденных в качестве этиологического фактора предполагают стафилококк, вирус, грамотрицательные бактерии, у детей старшего возраста — пневмококк, у молодых, впервые заболевших — пневмококк, гемофильную палочку, микоплазму, у ослабленных лиц, заболевших в стационаре — клебсиеллы, другую условно-патогенную флору. Клинический диагноз дифтерии, скарлатины, брюшного тифа и т. п., разумеется, указывает на возбудителя однозначно.

Впоследствии непосредственно ориентируются на результаты бактериологического исследования с оценкой чувствительности флоры больного к антибиотикам — материал для исследования следует взять до начала антибактериальной терапии. Чаще используют диск-диффузионный метод: оценивая величину зоны задержки роста вокруг диска, пропитанного стандартным раствором антибиотика, говорят о наличии чувствительной, умеренно устойчивой либо устойчивой к нему флоры. При этом достоверные результаты получают только при использовании оборудования и методик, соответствующих международным стандартам (как правило, принятых CLSI — институтом клинических и лабораторных стандартов США). *Вместе с тем, клиническая эффективность препарата остается ведущим ориентиром.*

Бактериологическое исследование имеет свои проблемы: отсутствие материала для посева, технические ошибки (например, при взятии проб из дыхательных путей), наличие смешанной флоры, изменение чувствительности микробов к антибиотикам в процессе лечения (чаще — у синегнойной палочки — вторичная приобретенная резистентность).

При сепсисе, в частности, посев может не дать роста, если кровь берут на фоне массивной антибактериальной терапии, не в фазе наименьшей концентрации антибиотиков, без учета выраженности бактериемии (наибольшей — в начале повышения температуры). Большинство наших лабораторий предоставляют результаты лишь на 3-5 день после посева (автоматические системы могут ускорить процедуру). Очень важна пра-

вильная трактовка результатов — выделение микроорганизма отнюдь не всегда означает, что он «этиологически значим» при патологии у конкретного больного (например, выделение эпидермального стафилококка из мочи обычно этиологически не значимо).

Нередко антибиотики, проявившие активность *in vitro*, у больного действуют слабо, т. к. микробы выживают в форме биопленок на дренажах, катетерах и вновь начинают размножаться.

Тем не менее, в основу клинической классификации антибиотиков нередко ставится именно «бактериологический» ориентир. При этом (с долей условности и в какой-то мере исторически) можно выделить:

- препараты, преимущественно влияющие на грампозитивную флору;
- препараты, преимущественно влияющие на грамотрицательную флору;
- препараты широкого спектра действия.

Внутри каждой подгруппы имеются препараты с преимущественным влиянием на аэробную или анаэробную флору. Следует отметить, что изолированная анаэробная инфекция встречается нечасто, а как правило — в составе смешанных аэробно-анаэробных поражений.

Химиопрепараты, влияющие преимущественно на грампозитивную флору

В ряду грампозитивных аэробов основную патогенную роль играет *золотистый стафилококк*. У иммунокомпрометированных больных повышается патогенная роль *эпидермального стафилококка*, *пиогенного*, *зеленящего стрептококка*, *пневмококка*, *энтерококков*. Эти микробы часто обуславливают возникновение вне- и внутрибольничных инфекций: поражений кожи, подкожной клетчатки, костей и суставов, клапанов сердца, верхних дыхательных путей, придаточных пазух, наряду с грамотрицательными бактериями могут быть причиной энтеритов, пневмоний (часто — у алкоголиков, при хронической почечной недостаточности, на фоне гнойничковых заболеваний, после гриппа и т. п.), послеоперационных осложнений.

Стафилококки легко образуют мутантные штаммы, продуцирующие ферменты (β -лактамазы), разрушающие β -лактамы антибиотики. Другими причинами возникновения микробной устойчивости являются активный «выброс» антибиотика из клетки, снижение проницаемости клеточной стенки для химиопрепаратов, изменения структуры «мишени», например, транспептидаз либо приобретение «обходных» путей метаболизма взамен блокированных антибиотиками.

Энтерококк может являться причиной поражений моче- и желчевыводящих путей, пищеварительного тракта, причем этот микроб резистентен ко многим антибиотикам, что нередко связано с избыточным применением антибактериальных средств широкого спектра действия. Вместе с тем, при полимикробной абдоминальной инфекции энтерококки часто рассматриваются как малоинвазивные, «персистирующие» микроорганизмы.

Пиогенный стрептококк (β -гемолитический стрептококк группы А – БГСА) – причина возникновения ангины, скарлатины, рожистого воспаления, может играть патогенную роль при ревматизме, гломеруло-нефрите.

Пневмококк до сих пор является основным возбудителем внебольничной пневмонии у взрослых и детей старших возрастных групп, может вызывать отит, менингит. В последние годы нередко высеваются пенициллинустойчивые пневмококки. В этой ситуации эффективность лечения пенициллином заболеваний дыхательных путей не снижается, но явное снижение его активности обнаружено при пневмококковом менингите. В России (в нескольких регионах, где эта проблема изучалась) устойчивость пневмококка к пенициллину – примерно 10%, к макролидам – 5%, к котримоксазолу (см. далее) – 30-60%.

К «проблемным» **грамположительным анаэробам** относят *пептококки*, *пептострептококки* – потенциальные возбудители аспирационной пневмонии, внутрибольничных инфекций, гнойно-септических поражений в гинекологии. Сохраняют патогенную роль *кloстридии* (спорообразующие анаэробы) – возбудители газовой гангрены, столбняка, ботулизма. Следует отметить, что большинство этих микроорганизмов является и *компонентом нормальной микрофлоры* многих участков тела человека (кожа, полость рта, кишечник и т. д.).

В группу препаратов, влияющих преимущественно на **грамположительную флору** и соответственно используемых, наиболее обоснованным представляется включить следующие подгруппы антибактериальных средств:

- пенициллины природные, а также некоторые полусинтетические;
- макролиды;
- линкозамиды;
- гликопептиды;
- рифамицины;
- фузидиевую кислоту;
- оксазолидиноны;
- некоторые новые группы антибиотиков.

Пенициллины

Бензилпенициллин (БП) – счастливая находка А. Флеминга. Бактерицидный антибиотик (т. е. соотношение между бактерицидной и бактериостатической концентрацией меньше 4), подавляющий рост размножающейся микрофлоры за счет блокады ферментов транспептидаз и карбоксипептидаз, участвующих в синтезе пептидогликана – основного опорного белка клеточной стенки, ее «скелета» (слой пептидогликана у грамположительных микробов обычно толщиной 15-80 нм – значительно больше, чем у грамотрицательных).

По такому механизму действуют все β -лактамы, однако эффективность их не идентична, поскольку, в частности, существует несколько видов транспептидаз (их еще называют *пенициллинсвязывающими белками* — ПСБ), определяющих различные моменты построения стенки микроба. Так, активность ПСБ-1 связывают с прямым увеличением размеров микроба в процессе роста, ПСБ-2 — с приданием микробу удлиненной формы, при которой (в отличие от «сфероцита») он успешнее сопротивляется неблагоприятным воздействиям, ПСБ-3 участвуют в построении перегородки при делении клетки. Имеются данные, что метициллинрезистентность стафилококков зависит от мутации ПСБ-2 (в ПСБ-2а) с уменьшением афинности к β -лактамам (большинство которых, однако, влияет в основном на ПСБ-1 и 3).

Считается, что для клинической эффективности БП его концентрация в крови должна превышать МПК-90 примерно в 4 раза не менее 15 часов на протяжении суток. Зависимость эффекта от времени экспозиции — общее свойство β -лактамов (как и макролидов, линкозамидов).

БП — наименее токсичный из всех пенициллинов, не превзойден по эффективности в отношении чувствительных штаммов. В частности, по-прежнему эффективен в отношении стрептококков, возбудителей дифтерии, листериоза, сибирской язвы, многих анаэробных инфекций, сифилиса, актиномикоза, в меньшей степени — энтерококков. Считается «золотым стандартом» для лечения тонзиллофарингита. На бактериоиды обычно не действует. Практически неэффективен в отношении стафилококков (чувствительны единичные штаммы) и гонококков. В минимальной степени подавляет нормальную флору макроорганизма.

БП в достаточных количествах проникает из крови в кожу, подкожную клетчатку, легкие, почки, хуже — в миокард, костную ткань, ликвор. Не тератогенен (в том числе в I триместре беременности), хотя через плаценту проникает; можно использовать при внутриутробных инфекциях. В материнское молоко практически не поступает. Время полувыведения в норме — около 30 мин, при анурии — до 10 часов. Сейчас для парентерального введения используют только натриевую соль БП (раньше применяли и более токсичную калиевую — возможен был локальный некроз).

Вводят БП чаще внутримышечно, реже — внутривенно (при септических состояниях, когда всасывание из мышц тормозится из-за расстройств микроциркуляции).

Дозы варьируют в зависимости от тяжести инфекции, состояния макроорганизма от 1,5 до 50 и более млн ЕД в сутки, разделенных на 4-6 введений. Средними дозами сейчас считают 3-4 млн ЕД. Относительно невысокие дозы используют при фарингитах, отитах, скарлатине в связи с сохранившейся чувствительностью основных возбудителей — стрептококков, вида, не вырабатывающего β -лактамаз. В то же время при эндокардитах стрептококковой этиологии нередко применяют «мегадозы» БП

(до 30 млн ЕД в сутки, используя внутривенный путь, в течение 6-8 недель, т. к. антибиотик плохо проникает в фибриновые сгустки).

У детей при нетяжелых инфекциях в сутки вводят 50-100 тыс. ЕД на кг массы, при тяжелых — 200-300 тыс.

Помимо адекватных доз и частоты введения, **ключевым для успеха является своевременное (раннее) начало лечения.** В частности, при сепсисе в поздних стадиях на фоне развития полиорганной патологии эффективность антибиотикотерапии резко снижается (это относится к любому антибиотику). Эффект БП обычно проявляется не позднее, чем на 3 сутки; ориентиром для прекращения лечения является регресс симптоматики.

Основной нежелательный эффект БП — аллергические реакции (иногда даже через год после курса лечения): кожная сыпь, сывороточная болезнь, артропатии, гемолиз, эпидермальный синдром, *анафилактический шок*. В последнем случае помощь: *эпинефрин* (адреналин) по 0,2 мл в область инъекции антибиотика и в 2-3 других участка, *преднизолон* — 50-100 мг и более (при возможности внутривенно; другие ГКС — в соответствующих дозах), *плазмозаменители*, *антигистаминные препараты* (имеются данные о полезности сочетанного введения H_1 - и H_2 -гистаминоблокаторов). В связи с алергизирующими свойствами препараты БП нежелательны на фоне синдрома бронхиальной обструкции.

Высокие дозы БП могут давать нейротоксический эффект, вызывать интерстициальный нефрит.

При нарушенной функции почек (сниженный клиренс креатинина) доза БП соответственно снижается.

Следует отметить, что в амбулаторной практике в связи с возможностью полноценной замены БП амоксициллином при бронхолегочной патологии, ЛОР-заболеваниях применение инъекций БП резко сократилось.

БП-кальцевая соль для перорального применения — *феноксиметилпенициллин* (оспен, мегациллин, V-пенициллин) менее эффективна, всасывается примерно на 50%, обычно используется при ангине, а также в детской практике для долечивания либо в промежутках между инъекциями БП в дозе 20-30 мг/кг; в последние годы выпускается в удобных для приема суспензионных формах. Пролонгированные формы — *бензатинпенициллин* (бициллин, экстенциллин, ретарпен), как и прежде, используют в основном при сифилисе (кроме нейросифилиса) и ревматизме (профилактика) — однократно или курсами 2500000 МЕ в сутки, реже — при тонзиллофарингите, рожистом воспалении.

При комбинированной химиотерапии практически можно рассчитывать на синергидный с БП эффект аминогликозидов — они легче проникают в микробную клетку через поврежденную β -лактамами стенку. **Антагонизм с БП** (и другими β -лактамами) в определенных условиях могут проявить макролиды, тетрациклины, хлорамфеникол (левомицетин). Являясь мощными бактериостатическими антибиотиками, эти препараты тормозят

рост микробов и препятствуют бактерицидному действию β -лактамов на растущую флору. Антагонизм выражен резко, когда большие дозы бактериостатиков вводят незадолго до инъекции небольших доз БП. В основном это — экспериментальные данные. В клинике же в последние годы сочетание макролидов с β -лактамами (обычно — цефалоспорины 3 поколения, см. далее) является стандартной комбинацией, в частности, при пневмонии, урогенитальных инфекциях.

При стафилококковой флоре, устойчивой к БП за счет выработки пенициллиназ, которых насчитывается более 50 видов (по структуре сходны с ПСБ), используют полусинтетические пенициллазоустойчивые пенициллины, чаще *оксациллин* (как правило, парентерально). *Оксациллином* можно начинать лечение при доказанной стафилококковой природе заболевания или подозрении на нее. При чувствительной к БП флоре использовать нецелесообразно — он значительно менее активен. *В то же время для подавления оксациллинустойчивой (метициллинустойчивой) стафилококковой флоры применение всех остальных β -лактамов считается заведомо нецелесообразным.* Препарат хорошо связывается с белками крови, поэтому хуже, чем другие пенициллины, проникает в ткани, снижает активность на фоне переливания плазмы, альбумина, плохо проникает в амниотическую жидкость. В отличие от БП, его фармакокинетика не меняется при почечной недостаточности. Обычные дозы оксациллина 2-4 (до 6) г в сутки, но при необходимости (менингит) — до 12 г, в детском возрасте — до 200 мг/кг в сутки. Это — антибиотик стационара.

Внутрь вводится натошак, всасывается примерно на 30%, поэтому при тяжелой системной инфекции основной путь введения — внутривенный. Аналоги — *диклоксациллин*, *флуоксациллин*, *нафциллин* (от 1 до 6 г в сутки в 4 приема, при эндокардите, менингите, поражениях костей, суставов — до 12 г). Все эти препараты могут проявлять гепатотоксичность и усиливать действие гепатотоксинов (особенно у ВИЧ-инфицированных больных), более токсичен флуоксациллин. *Метициллин* — первый препарат этой группы — меньше связывается альбуминами плазмы, более токсичен для почек (интерстициальный нефрит). Вводят до 24 г в сутки. Реально в отечественной практике используется только оксациллин.

Некоторые штаммы стафилококков могут выделять такое количество пенициллиназ, что расщепляют и стабильные пенициллины; у других штаммов (метициллинрезистентные стафилококки) устойчивость связана, как уже отмечалось, с модификацией ПСБ.

Полусинтетические препараты, в сравнении с природным БП, несколько менее аллергогенны (меньше белковых остатков). Вместе с тем, следует четко представлять, что аллергия к БП является перекрестной по отношению к другим β -лактамам (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы). *При реакции замедленного типа на БП в анамнезе попытка введения других β -лактамов возможна, при реакции немедленного типа — явно нецелесообразна и опасна.*

Макролиды

Блокаторы синтеза белка (связывают 50-S субъединицу рибосом), бактериостатики. В отличие от бактерицидных антибиотиков, оказывают хороший эффект только в условиях достаточной активности защитных систем организма. Бактерицидность могут проявить лишь в высоких дозах по отношению к некоторым чувствительным штаммам (пневмококк, БГСА, возбудители коклюша, дифтерии). Обладают умеренным антистафилококковым эффектом, но с этой целью применяются редко. На энтерококков не действуют. Обычно используют в амбулаторной практике при инфекциях средней тяжести.

Общее свойство макролидов — хорошее проникновение внутрь клетки (соотношение внутри/внеклеточной концентрации — выше 10) — могут использоваться при внутриклеточной локализации микроорганизмов. У тетрациклинов, аминогликозидов, фторхинолонов, рифампицина это соотношение — от 1 до 10, хуже проникают в клетки β -лактамы, метронидазол (<1). Макролиды считаются (наряду с тетрациклинами) препаратами выбора при хламидиозе. У детей макролиды в сравнении с другими антибиотиками минимально воздействуют на нормальную микрофлору кишечника.

Классическим препаратом группы считается эритромицин, 14-членный макролид. Раньше широко использовался как препарат первого выбора при внебольничных бронхолегочных заболеваниях у взрослых и старших детей, исходя из данных об активности против основных возбудителей: пневмококков, а также микоплазм, легионелл (сейчас с этой целью обычно используют «новые» макролиды — кларитромицин, азитромицин и др.). На палочку инфлюэнцы (еще один важный возбудитель инфекций дыхательных путей) влияет слабо, на бактероиды — умеренно. Вводят внутрь до 2 г в сутки (при легионеллезе — до 4 г) после еды, чтобы уменьшить влияние HCl — в кислой среде эритромицин распадается, сильнее влияет на перистальтику (см. ниже), а метаболиты — не активны. Таблетки не измельчают.

Всасывается примерно 30% введенной дозы с большими индивидуальными колебаниями, выводится в большей степени с желчью. В связи с этим в условиях стационара при тяжелых инфекциях вводят внутривенно фосфат эритромицина (2-4 г в 4 приема), как правило, в сочетании с β -лактамами. Детям вводят 15-20 мг/кг в 4 приема; может использоваться у недоношенных и новорожденных. Помимо поражений легких, используют при ЛОР-заболеваниях, поражениях моче-, желчевыводящих путей, при дифтерии, коклюше (препарат выбора). Через ГЭБ проникает плохо.

Может влиять на грамположительные анаэробы, хеликобактерии (хотя большая часть этих штаммов устойчива). При низкой почечной фильтрации коррекция дозы не нужна; лучше действует в щелочной моче (как и другие макролиды). Препарат можно использовать у беременных, в частности, для профилактики врожденного токсоплазмоза; следует пом-

нить об очень хорошем проникновении в молоко у кормящих матерей. У беременных безопасен и спирамицин (см. далее), от некоторых других макролидов, в том числе азитромицина, следует воздерживаться.

Эритромицин снижает активность микросомальных ферментов печени (цитохрома Р-450 IIIa), меняя метаболизм многих препаратов. В частности, концентрация циклоспорина на фоне его введения возрастает в 5 раз, существенно повышается концентрация дигоксина, теофиллина, варфарина, статинов, карбамазепина, эрго-алкалоидов (и сходного по структуре бромкриптина), алкоголя. Может, как и другие макролиды, вызвать поражение печени, холестаз (при тяжелых поражениях печени макролиды противопоказаны). **Обладает «гастрокинетическими» свойствами за счет связывания с рецепторами гормона мотилина, усиливающего перистальтику;** может вызвать тошноту, рвоту, понос, боли в животе. В то же время пытаются использовать внутривенно при гастропарезе (у диабетиков или после ваготомии). При парентеральном введении высоких доз может вызывать обратимую глухоту (подобно аминогликозидам, метронидазолу), с другими ототоксинами лучше не сочетать. Эритромицина лактобионат переносится лучше, эритромицина эстолат (в России не используют) — более активен, но может вызвать задержку желчи, не применяется у беременных.

Олеандомицин сейчас практически не используется.

Среди более новых макролидов имеются как 14-, так и 16-членные. В целом их действие и применение сходно с эритромицином, но есть и отличия (в основном — большая эффективность и продолжительность действия, меньшая токсичность).

Джозамицин (вильпрафен, вильпрафен солютаб — таблетки по 0,5 г, диспергируемые таблетки 1 г, назначаются взрослым обычно по 0,5 г 3 раза в день или 1 г 2 раза в день, детям из расчета 40–50 мг/кг в сутки в 2–3 приема) — активнее других макролидов в отношении анаэробов, высоко активен в отношении хламидий, микоплазм, в том числе вызывающих урогенитальные инфекции, быстро всасывается в ЖКТ, в особенности — диспергируемая форма, прием пищи не снижает абсорбцию. Реже дает диспепсические расстройства, не характерны лекарственные взаимодействия, сохраняет активность в отношении устойчивых к ряду других макролидов штаммов стафилококков и стрептококков, **разрешен к применению у беременных.**

Кларитромицин вводят до 500 мг дважды в день, детям — 7,5 мг/кг; в сравнении с эритромицином лучше всасывается в кишечнике, более эффективен в отношении золотистого стафилококка, гемофильной палочки (на нее влияет активный метаболит), легионелл, хламидий, уреоплазмы, **кампилобактерий (считается основным антибиотиком),** гоно- и менингококков. Является одним из основных макролидов, включенных в современные стандарты лечения внебольничных пневмоний. Используют при оппортунистических инфекциях (*M. avium*) у ВИЧ-

инфицированных. Всасывание не зависит от приема пищи, в кислой среде устойчив. Обладает противовоспалительным эффектом за счет антагонизма с цитокинами. Значительно реже, чем эритромицин, вызывает диспепсические расстройства, холестаза. Имеются парентеральные формы (возможность «ступенчатой» терапии), а также форма с замедленным высвобождением и длительным действием. Вместе с тем, единственный из макролидов, требующий коррекции доз при почечной недостаточности и у которого **в эксперименте обнаружен эмбриотоксический эффект**. Выраженность влияния на микросомальные ферменты печени сравнима с эритромицином.

Мидекамицин (макропен — 400 мг трижды в день, в детском возрасте — 50 мг/кг/сут) — имеет благоприятное соотношение **стоимость / эффективность**; создает достаточные концентрации в бронхах, простате, миндалинах; вместе с тем, несколько **более гепатотоксичен**, чем другие новые макролиды. У беременных не используют, в основные стандарты не включен.

Рокситромицин (рулид) — вводят по 150 мг дважды в день натошак, у детей — 5-8 мг/кг в 2 приема; хорошо всасывается и долго сохраняется в тканях. Несколько активнее эритромицина против бактероидов, менингококков (но при гонорее малоэффективен). При беременности обычно не назначают. Стандартная продолжительность лечения — 5-10 дней.

Спирамицин (ровамицин — таблетки, ампулы по 1,5 и 3 млн ЕД) по «возрасту» близок к эритромицину. Удобнее, чем эритромицин, для внутривенного введения (нет флебитов, болезненности по ходу вен, что имеет особое значение в педиатрии). Суточная доза для детей — 1,5 млн ЕД/10 кг массы тела. **Считается препаратом выбора для лечения токсоплазмоза у беременных**, активно используют также в урологии (1,5-9 млн ЕД в день), хотя гонококки слабо чувствительны. Не усиливает перистальтику. Описан «парадокс спирамицина» — **высокая клиническая эффективность при низкой активности in vitro** — видимо, за счет хорошего поступления в клетки, постантибиотического эффекта и повышения активности в присутствии сыворотки крови (это характерно и для некоторых других макролидов). Почечная недостаточность на выведение не влияет. Вместе с тем малоэффективен при синуситах, не действует на микоплазму и уреоплазму, выше риск дисбактериоза (сильнее других макролидов действует на энтеробактерии).

Азитромицин (сумамед, зитромакс) — 15-членный макролид (азалид): более устойчив в кислой среде, всасывание — до 70%, в тканях концентрация выше, чем в крови, **лучше других макролидов действует на гемофильную палочку**, моракселлу (возбудителя коклюша). На стрептококк и гемофильную палочку оказывает бактерицидный эффект, по отношению к другим штаммам служит бактериостатиком. **Наряду с кларитромицином входит в стандарты лечения внебольничной пневмонии**.

Важным отличием является зависимость бактерицидного эффекта от концентрации, а не от времени экспозиции, как у других макролидов и

β -лактамов, поэтому вводят 1 раз в день: взрослым — 500 мг в первый день и по 250 мг — в последующие, детям — 10 мг/кг первый день и 5 мг/кг в последующие — обычно достаточно 3-5 дневного курса, после чего антибиотик еще долго сохраняется в тканях.

Является препаратом выбора для лечения сексуально-трансмиссивных инфекций: обладает достаточной активностью в отношении большинства штаммов гонококков (хотя описана вторичная неэффективность), по мнению некоторых авторов, эффективен в отношении бледной трепонемы, что делает этот антибиотик особенно привлекательным при наличии смешанной урогенитальной инфекции. При негонорейных уретритах достаточно однократного введения (приравнивают к неделе лечения доксициклином). В ткани простаты сохраняется около трех суток. Накапливается в фибробластах и фагоцитах (последние транспортируют его в зону воспаления). Применяют за 1 час до или через 2 часа после приема пищи или антацидов.

Побочные эффекты такие же, как у других новых макролидов, кроме того, может вызвать интерстициальный нефрит.

У всех «новых» макролидов, в сравнении с эритромицином, меньше влияние на микросомы печени и гастрокинетический эффект, они хорошо проникают в костную ткань; к сожалению, у большей части микробных штаммов выявлена перекрестная резистентность; перекрестная аллергия встречается редко. Наиболее распространенный механизм резистентности — модификация мишени (метилирование аденина в рибосомах). При этом резистентность возникает и к линкозамидам (см. ниже). Имеет значение еще один механизм — выведение макролидов из микробной клетки (эффлюкс). МРС устойчивы к макролидам. Антациды снижают их всасывание. Активно исследуется сходная по структуре новая группа — кетолиды.

Все макролиды противопоказаны в сочетании с эргоалкалоидами (усиливают вазоспазм). Могут вызвать поражение печени. Синергисты с тетрациклинами (особенно при хламидиозе), высокоэффективна комбинация с рифампицином (который, однако, следует максимально резервировать для фтизиатрии). Вместе с тем с хлорамфениколом и линкозамидами могут дать антагонизм — за счет взаимного нарушения связи с рибосомами. Практически все макролиды не сочетают с некоторыми антигистаминными препаратами 2 поколения (астемизол): могут возникнуть опасные для жизни аритмии на фоне удлинения интервала QT. При сочетанном применении со статинами описан рабдомиолиз.

Линкозамиды

Эта группа представлена препаратами линкомицин и клиндамицин. Это ингибиторы синтеза белка (связывают 50S субъединицу рибосомы), по типу действия и спектру имеют сходство с макролидами. Используются для подавления грампозитивной пенициллиноустойчивой флоры (стафи-

1

дококки!) при сепсисе, бронхолегочных заболеваниях, эмпиеме плевры, поражениях брюшной полости и малого таза. На энтерококки не действуют. Хорошо проникают в костную ткань (препараты 2 ряда при остеомиелите), плохо — через гемато-энцефалический барьер (при поражениях ЦНС не используют, за исключением токсоплазмоза — в сочетании с хлоридином). Основные пути выведения — с мочой и желчью, при поражении печени и почек дозы снижают.

В 10-20% случаев применения вызывают диспепсические расстройства, реже — лейко- и тромбоцитопению, иногда — псевдомембранозный колит за счет дисбактериоза: подавляют нормальную флору кишечника с размножением в кишечнике *Cl. difficile* — от небольшого поноса до тяжелой интоксикации со смертельным исходом за счет перфоративного перитонита. Для купирования колита используют ванкомицин, метронидазол — эффективен и недорог, хлорамфеникол, холестирамин — последний связывает токсины: не вводят препараты для задержки стула. В принципе псевдомембранозный колит могут вызвать очень многие антибиотики (в частности, цефалоспорины), но для линкозамидов это отмечено чаще. При быстром внутривенном их введении может возникнуть коллапс. Могут усилить действие миорелаксантов, средств для наркоза и опиоидов с угнетением дыхания, повысить уровень билирубина.

Хорошо проникают к плоду и в молоко, у беременных нежелательны. С особой осторожностью используются у детей до 1 месяца. В целом при эффективности других, менее токсичных антибиотиков линкозамидами лучше не пользоваться.

Внутри группы может возникнуть перекрестная аллергия и устойчивость. Клиндамицин в целом активнее линкомицина, лучше всасывается, обладает лучшим эффектом против бактероидов (резистентность к нему — не более, чем у 10% штаммов) и других грамотрицательных анаэробов. Шире используется при септических абсцессах, в абдоминальной хирургии, при сепсисе. Правда, в последние годы отмечается опасная тенденция к увеличению числа устойчивых к клиндамицину штаммов анаэробов.

Препараты вводят внутрь (запивать полным стаканом воды) или парентерально в 3-4 приема обычно до 2 г в сутки, детям: линкомицин 30-60 мг/кг — пища резко тормозит всасывание (парентерально — до 20 мг/кг), клиндамицин — соответственно 8-25 мг/кг и до 40 мг/кг.

Как правило, для монотерапии линкозамиды не используют, типичная комбинация — с аминогликозидами, но это зависит от выявленной флоры. В то же время комбинации с макролидами, хлорамфениколом нежелательны — линкозамиды вытесняются из связи с рибосомами и их эффект снижается. Описана так называемая MLS-резистентность — комбинированная устойчивость микробов к макролидам, линкозамидам и стрептограминам. В связи со снижающейся эффективностью и достаточно высоким токсическим потенциалом современная роль линкозамидов невысока и широкое их использование, в том числе в амбулаторной практике — неоправданно.

Гликопептиды

Наиболее известен в этой группе *ванкомицин*: подавляет синтез клеточной стенки микробов (подобно β -лактамам, но в других участках — D-аланил-D-аланиновый фрагмент). Хорошо проникает в ткани, в цереброспинальную жидкость.

Главный объект действия — *метициллинрезистентные штаммы (стафилококки, энтерококки)*, которые могут проявлять «ассоциированную» устойчивость — не только к β -лактамам, но и к макролидам, фторхинолонам, рифампицину. Селекции этих штаммов обычно не происходит, они привносятся извне. Ванкомицин в этих ситуациях — наиболее активный препарат. По данным Тюменской областной клинической больницы (2002–2008 гг.) ванкомицинрезистентных штаммов стафилококков обнаружено не было. Следует, однако, отметить, что **рутинный диск-диффузионный метод для оценки чувствительности к ванкомицину не пригоден** — следует применять метод серийных разведений. Хотя ванкомицин достаточно эффективно подавляет энтерококки, в последнее время отмечены устойчивые штаммы. На грамотрицательную флору не действует — крупная молекула препарата не проходит через наружную мембрану бактерий.

Является важнейшим антибиотиком 2 ряда (при неэффективности β -лактамов) при тяжелых инфекциях практически любой локализации, вызванных указанной выше флорой (обычно МРС). В целом считается «жизнеспасающим» препаратом, используется при тяжелом течении заболеваний как антибиотик резерва.

Вводят внутривенно капельно: 1–2 г в 1–2 литрах физраствора в сутки, обычно в 2 введения. Каждое введение длится не менее 1 часа. Детям вводят 10 мг/кг каждые 6 часов. Один из антибиотиков, для которых очень важен контроль концентрации в крови для повышения эффективности и безопасности. Его оптимальная пиковая концентрация — 25–40 мкг/мл, остаточная — 3–10 мкг/мл. При псевдомембранозном колите вводят внутрь 0,5 г в 4 приема (из кишечника не всасывается) — при неэффективности метронидазола. В кислой среде действие препарата ослабляется. Выделяется почками. Ванкомицин **обладает ото- и нефротоксичностью** (чаще — у пожилых с признаками почечной недостаточности), может вызвать тромбофлебит, нейтропению. Аллергогенен, в частности, при быстром введении вызывает покраснение лица, *теи*, снижает АД («синдром красного человека»). У беременных и кормящих, у детей до 3 лет используют по жизненным показаниям.

Более мощные и менее токсичные гликопептиды — *эремомицин* и *тейкопланин*. Эремомицин не проявляет местнораздражающего действия, может вводиться внутримышечно. Тейкопланин (таргесид) несколько активнее ванкомицина, значительно реже дает нефро- и ототоксичность (хотя при поражениях почек противопоказан), очень редко — реакцию гиперчувствительности. Вводят по 6 мг/кг в день (или вначале 400, а затем по 200 в один прием), детям с 3 до 12 лет 20 мг/кг (в 2 приема), затем

10 мг/кг в день. В отличие от ванкомицина, можно вводить внутримышечно и внутривенно болюсом. Противопоказания те же, что у ванкомицина, хотя есть данные о применении даже у новорожденных (6 мг/кг). В то же время к тейкопланину быстрее возникают устойчивые штаммы. **В России пока реально не используются.**

Ванкомицин, как правило, не сочетают с препаратами, также проявляющими ото- и нефротоксичность (аминогликозиды, петлевые диуретики, индометацин). Вместе с тем, при бактериальном эндокардите (вводят до 4 недель), метициллинрезистентной флоре сочетание его с аминогликозидами допускается (под контролем слуха и функции почек).

Рифамицины

Группа представлена в основном *рифампицином*. Это бактерицидный препарат, блокатор РНК-полимеразы, является основным противотуберкулезным антибиотиком. Вместе с тем иногда используют для борьбы с пенициллин- и метициллинустойчивой стафилококковой инфекцией. Применяется как препарат «добавки» к пенициллинам или фторхинолонам при септическом эндокардите, остеомиелите, абсцессе мозга. Способен также подавлять рост кишечной флоры, хламидий, микоплазм, палочки инфлюэнцы, анаэробов, синегнойной палочки. Применяют, кроме того, при лепре, для профилактики менингококковых инфекций (у контактных лиц).

Синергист большинства других антибиотиков: используют с макролидами при легионеллезе, с котримоксазолом либо ципрофлоксацином — для санации носителей метициллинрезистентных стафилококков — в отношении последних эти комбинации считаются альтернативой ванкомицину, хотя, разумеется, уступают ему по эффективности. Хорошо проникает в ткани, биологические жидкости, внутрь клеток. Вместе с тем, к рифампицину легко возникает устойчивость. *С позиций фтизиатрии (где нарастает число полирезистентных микобактерий) применение рифампицина у нетуберкулезных больных должно быть строго ограничено.*

Вводят внутрь 1-2 раза в день в суточной дозе 600 мг (детям — 10-15 мг/кг), лучше — натошак. Выделяется в основном с желчью, иногда гепатотоксичен (особенно в сочетании с алкоголем и изониазидом), нельзя вводить в течение года после перенесенного гепатита, может вызвать диспепсические расстройства (изжогу, тошноту, понос), холестаз, гриппоподобный синдром (обычно при прерывистом введении), нарушения со стороны крови, ЦНС (атаксия, головокружение). Окрашивает мочу, слезы в красный цвет.

Является индуктором микросомальных ферментов печени, может усиливать метаболизм, снижать концентрацию и менять токсичность других лекарств, в частности, снижает надежность пероральной контрацепции (как и ампициллин, котримоксазол, тетрациклины), эффективность ГКС.

В первом триместре беременности нежелателен (хотя у беременных — больных туберкулезом активно используется).

Недавно появился невсасывающийся рифамицин — *рифаксимин* (альфа-нормикс) использующийся исключительно при кишечных инфекциях, т. е. влияющий скорее на грамотрицательную флору.

Фузидовая кислота

Фузидин — бактериостатический (в высоких дозах — бактерицидный) препарат, блокатор синтеза белка; имеет стероидную структуру, сравнительно малотоксичен; **эффективно подавляет рост стафилококков (в том числе и МРС)**, значительно слабее влияет на другую флору (но есть данные о чувствительности к нему бактероидов). Удобен для применения в качестве второго антибиотика (после цефалоспоринов, аминогликозидов либо вместе с пенициллинами или макролидами). Альтернативный препарат при псевдомембранозном колите. Синергист макролидов и аминогликозидов, возможно, рифампицина. При монотерапии — быстро возникает привыкание.

Используют внутрь вместе с жидкой пищей, поскольку раздражает желудок (но молоко тормозит всасывание) до 1,5–3 г в сутки, обычно в 3 приема; грудным детям — 60–80 мг/кг, старшим — 20–30. Новорожденным, кормящим матерям не вводят — может вызвать билирубиновую энцефалопатию. Местно используют в виде мазей. Парентерально не вводят — являясь поверхностно-активным веществом, раздражает ткани, вызывает гемолиз. Выводится с желчью — может вызвать преходящие нарушения функции печени. Слабый эмбриотоксин — **у беременных не используют**.

Оксазолидиноны, стрептограмины, другие антибиотики

Группа оксазолидинонов представлена *линезolidом* (зивокс). Нарушает синтез белка на уровне 70S комплекса на специфическом для себя участке. Препарат ценен в связи с активностью в отношении МРС (особенно при пневмониях, т. к. ванкомицин хуже проникает в альвеолярную жидкость), а также метициллин- и ванкомицинрезистентных штаммов энтерококков. (Действует и на стрептококки, но в этой ситуации вряд ли целесообразен в связи с наличием эффективных и значительно более дешевых препаратов). Хорошо проникает через ГЭБ. Кроме того, менее токсичен и менее аллергогенен, чем ванкомицин, в отдельных исследованиях проявил большую эффективность. Используют внутрь или внутривенно по 0,6 г 2 раза в день. Удобнее для «ступенчатой» терапии. При длительных курсах (крайне редко использующихся) описана тромбоцитопения. На фоне его приема повышается токсичность некоторых антидепрессантов.

Стрептограмины — одна из сравнительно недавних важных разработок в создании антибиотиков. Представлены препаратом *синергид*, являющимся смесью двух антибиотиков (хинупристин и далфепристин), которая в 10 раз активнее, чем каждое вещество в отдельности. Бактерицидный антибиотик, блокатор синтеза белка с оригинальным механизмом действия. Эффективен против большинства грампозитивных бактерий и

некоторых грамотрицательных. Главный объект применения синергида — МРС и множественноустойчивые пневмококки, в том числе штаммы, устойчивые к гликопептидам. Опыт применения в России отсутствует.

Липоптиды: первый антибиотик этой группы *даптомицин* недавно зарегистрирован в РФ. Главная особенность — способность влиять на МРС. Используется при инфекциях кожи, мягких тканей. В то же время в связи с особенностями фармакокинетики не предназначен для лечения инфекций дыхательных путей. Дальнейшее практическое использование должно дать дополнительную информацию.

Высокой антистафилококковой активностью при местном применении (раны, язвы, фурункулез и т. п.) обладает препарат *мупицин* (бактробан) — блокатор синтеза белка, РНК и ДНК. Используют для эрадикации интраназального носительства МРС. Снижает риск генерализации стафилококковой инфекции, в том числе в блоках интенсивной терапии.

Химиопрепараты, влияющие преимущественно на грамотрицательную флору

Важным морфологическим отличием от грампозитивной флоры, является наличие у грамотрицательных бактерий наружной цитоплазматической мембраны, способной представлять дополнительное препятствие для проникновения антибиотиков в клетку (включает фосфолипиды, липополисахариды — полисахаридная часть обладает иммуногенными свойствами, а липидная отвечает за биологические эффекты эндотоксина). В мембране имеются образованные белками «пориновые» каналы, через которые проникают химиопрепараты. Кроме пориновых, там имеются «гидрофобные» каналы, через которые проходят, например, фторхинолоны, а также система электронного транспорта — специфические ионные каналы, стенка которых включает липополисахариды, связанные с Са либо Mg (через них способны проникать карбапенемы). У синегнойной палочки некоторые виды этих каналов (OprD) утрачены, с чем, в частности, связывают устойчивость к карбапенемам. В периплазматическом пространстве выделяемые микробом β-лактамазы (из которых наиболее распространены группы TEM, SHV — все названия по инициалам больных, у которых они впервые были обнаружены), а также другие ферменты способны, видимо, накапливаться в высокой концентрации. Липополисахариды наружной мембраны играют роль в развитии эндотоксического бактериального шока (связь с липополисахаридсвязывающим белком с образованием токсичного комплекса, активация цитокинов и запуск «септического каскада»). Кроме того, у грамотрицательных бактерий слой пептидогликана клеточной стенки значительно тоньше.

«Проблемные» грамотрицательные аэробы представлены в первую очередь обширным семейством *энтеробактерий*, в качестве наиболее важных родов включающее эшерихии, клебсиеллы, энтеробактер, сerratии, протей, цитробактер и др. Обычное место их обитания (кроме клебсиелл) — пищеварительный тракт.

E. coli — вызывает острые кишечные инфекции (колиэнтериты, дизентерию и холероподобные заболевания, обусловленные экзо- и эндотоксинами), пищевые токсикоинфекции, поражения желче- и мочевых путей (90-95% острого цистита), перитонит, сепсис, эндотоксический шок. В ассоциации со стафилококком, протеем, псевдомонадами — частая причина внутрибольничных инфекций. В последнее время отмечена опасная тенденция роста устойчивости этой бактерии к фторхинолонам.

Сальмонеллы имеют множество подвилов (серовариантов). Это возбудители пищевых токсикоинфекций (брюшного тифа, паратифа, сальмонеллезов), иногда с генерализацией процесса. У детей, особенно при сочетании с другой патогенной микрофлорой, могут вызвать менингит, нейротоксикоз, сепсис. Нередко резистентны ко многим антибиотикам.

Клебсиеллы, энтеробактери септрации. Эти микробы широко распространены, вызывают поражения суставов, мочевых путей, органов дыхания (фридлендеровская пневмония у диабетиков, алкоголиков), носоглотки (риносклерома, озепа), мозговых оболочек. Могут вызвать сепсис. Часто являются причиной внутрибольничных инфекций. **Клебсиеллы — наиболее частый продуцент β-лактамаз расширенного спектра, разрушающих «защищенные» пенициллины и цефалоспорины.**

Протеи — включают 5 видов (в том числе вульгарный протей). Возбудители пищевых токсикоинфекций, гнойных воспалительных процессов, септицемии; осложняют течение гнойных анаэробных поражений.

Помимо энтеробактерий, важную патогенную роль играют псевдомонады и сходные с ними микроорганизмы, так называемые **НГОВ — неферментирующие грамотрицательные бактерии.**

Псевдомонады. Главный патоген — *синегнойная палочка* (продуцирует пиоцианин) — частая причина внутрибольничной, в частности, хирургической инфекции, нередко обуславливает сепсис у ослабленных больных (ожоги, нейтропения). Активно изучаются «патогенные факторы» синегнойной палочки: ворсинки, способные связываться с ганглиозидными рецепторами эпителия, фосфолипаза С, эластаза, разрушающая иммуноглобулины, полисахарид альгинат, образующий слизеподобную защитную пленку (мукоидные штаммы), секреторные системы («молекулярный шприц») и др.

Ацинетобактер — в противоположность большинству микроорганизмов, не является компонентом сапрофитной микрофлоры человека. Нередкая причина внутрибольничных инфекций (вплоть до септицемии), особенно у больных с нейтропенией. В условиях стационара быстро приобретает устойчивость к большинству антибиотиков.

За счет селекции при антибактериальной терапии клиническое значение приобретают и некоторые другие штаммы НГОВ, например, *Stenotrophomonas*, выделяемые в 10% случаев при лечении карбапенемами.

При нарушениях иммунитета патогенную роль могут играть гемофилы, в частности, *гемофильная палочка* (палочка инфлюэнцы) — один из основ-

ных возбудителей бронхо-легочных заболеваний, причина пневмоний у пожилых лиц, курильщиков, на фоне обструктивных поражений легких. У детей может вызвать менингит, эпиглоттит, поражения перикарда и опорно-двигательного аппарата. Ряд штаммов продуцирует β -лактамазы, разрушающие пенициллины и цефалоспорины I поколения.

К «проблемным» возбудителям также относят *микоплазмы* и *хламидии*. Микоплазмы (возбудители пневмонии) не имеют клеточной стенки и поэтому не чувствительны к β -лактамам. Хламидии являются причиной сексуально-трансмиссивных инфекций. Паразитируют в основном внутриклеточно («ретикулярные тельца», способные к делению). Мало чувствительны к большинству антибиотиков, но эффективно подавляются макролидами (см. выше). Внеклеточно не размножаются («элементарные тельца»).

К грамотрицательным аэробам относятся, кроме того, менинго- и гонококки, а также моракселла — нередкий этиологический фактор ЛОР-патологии. В отличие от другой грамотрицательной флоры, проницаемость их наружной мембраны для антибиотиков и эффективность последних достаточно высока.

Грамотрицательные неспорообразующие *анаэробы* (бактероиды, фузобактерии) когда-то считались чисто сапрофитной флорой. Сейчас выяснена их важная роль в развитии гнойных процессов в хирургии, гинекологии (по некоторым данным — в 60% случаев, по другим — значительно реже). Активно продуцируют β -лактамазы. Основной «проблемный» микроб — *B. fragilis* высевается при аспирационных пневмониях с тяжелой деструкцией, эндокардитах, поражениях брюшной полости, мочевых путей. *Частый компонент смешанных аэробно-анаэробных поражений.*

Группы антибиотиков, влияющих преимущественно на грамотрицательную флору, это:

- фторхинолоны;**
- **аминогликозиды;**
- **имидазолы;**
- монобактамы;**
- фосфомицин, полимиксины.**

Фторхинолоны (ФХ)

Одна из важнейших групп химиотерапевтических препаратов.

Бактерицидные антибиотики, нарушают синтез ДНК микроорганизмов за счет связывания фермента ДНК-гиразы (грамотрицательная флора) и топоизомеразы (грамположительная флора), необходимых для ее суперспирализации, без чего не происходит репликация и нарушается ряд других процессов (рекомбинация, конъюгационный перенос плазмид). Связываются с небольшим участком молекулы («хинолоновым карманом»). Соответствующий фермент млекопитающих — топоизомераза II — отличается структурно и функционально и ФХ для нее не токсичны. Могут непосредственно связываться с ДНК. Снижают адгезивность и

вирулентность микробов (индукцию экзотоксинов, выброс липополисахаридов и тейхоевой кислоты).

Влияют в основном на грамотрицательную флору (протей, кишечная палочка, псевдомонады), легионеллы, микоплазму, хламидии (поскольку, как и макролиды, хорошо проникают в клетки макроорганизма). Эффективны, в частности, при менингитах, вызванных менингококками, палочкой инфлюэнцы. Отмечается эффективность коротких курсов (7-10 дней) при брюшном тифе и сальмонеллезах. Считаются препаратами выбора при тяжело протекающей диарее неясной этиологии. Могут действовать и на грампозитивную флору (стафилококки, но не метициллин-резистентные, на последние иногда влияет ципрофлоксацин). Влияние на анаэробов выражено слабее. Наиболее широкое применение ФХ нашли при инфекциях мочевых путей (норфлоксацин — при гонорее). Вместе с тем, *ципрофлоксацин* хорошо поступает в ткани, используется при ЛОР-заболеваниях, патологии дыхательных путей (одно из важнейших показаний), сердца, костей и суставов, сепсисе. Внутрь можно использовать при бактериальном гастроэнтерите. **Ципрофлоксацин эффективнее других ФХ в отношении стафилококков, антистрептококковая активность невысока. Наиболее активный ФХ в отношении синегнойной палочки, в частности, при муковисцидозе. На хламидии действует относительно слабо.**

Офлоксацин тоже хорошо проникает в ткани органов дыхания, внутриклеточно, в цереброспинальную жидкость (до 60% от концентрации в крови). Важным отличием от ципрофлоксацина является **высокая эффективность в отношении хламидий**. Используют также при туберкулезе как препарат 2 ряда. *Ломефлоксацин* — обладает длительным действием, но менее активен в отношении хламидий, пневмококка, микоплазм. *Норфлоксацин* — создает высокие концентрации в ЖКТ, мочевых путях и простате. *Пефлоксацин* (абактал, пефлацин), как и ципрофлоксацин, «многоцелевой» препарат, лучше других проникает через ГЭБ.

К новым «респираторным» ФХ с повышенной тропностью к легочной ткани, **эффективным, в частности, против пневмококков, хламидий, анаэробов** и с незначительным влиянием на хрящевую ткань относят *левофлоксацин* (таваник) — обладает также антисинегнойной активностью, *моксифлоксацин* (авелокс — действует на метициллин-резистентную флору, **анаэробов**, бациллу Коха, имеет значительный постантибиотический эффект, высокоактивен в отношении хламидий, микоплазм). Они уже включены в некоторые национальные стандарты лечения пневмоний (см. ниже). **В связи с растущей устойчивостью микобактерий туберкулеза ФХ (лево-, ломе-, ципро-, офлоксацин) включаются в схемы его химиотерапии.**

Большинство ФХ хорошо всасывается из ЖКТ (слабее — норфлоксацин — на 35-40%). Антациды (магний, алюминий) снижают всасывание и могут ослаблять эффективность ФХ. Хорошо проникают в микробную клетку, в фагоциты (где могут воздействовать на бактерии). Медленно выводятся и обладают постантибиотическим эффектом. Пути выведения

препаратов неодинаковы. В частности, офлоксацин и ломефлоксацин выводятся преимущественно почками, пефлоксацин — внепочечной экскрецией, остальные — обоими путями. С калом активнее выводится ципрофлоксацин (30%). Эффективны на фоне нейтропении, ВИЧ-инфекции, других иммунодефицитов. Обычно вводят 2, реже (ломефлоксацин, респираторные ФХ) — 1 раз в день. Рутинная суточная доза не превышает 0,4–0,5 г в 1–2 приема, при тяжелой инфекции — до 1,5 г.

ФХ — синергисты с β -лактамами, макролидами, линкозамидами; бактерицидная активность может снижаться при комбинации с рифампицином, хлорамфениколом. **Не следует сочетать с нитрофуранами:** уменьшается эффективность и возрастает риск неврологических осложнений. Резистентность к ФХ невысока, но, как и аллергия, носит перекрестный характер (мутации ДНК-гиразы, изменения компонентов наружной мембраны: белок F, липополисахариды). Другим механизмом устойчивости к ФХ являются системы активного выброса антибиотиков из микробной клетки. Наиболее часто резистентность выявляется у синегнойной палочки (в 100 раз чаще, чем у другой флоры). Однако мутации носят хромосомную, а не плазмидную природу, поэтому опасность их распространения невысока.

Токсическое действие ФХ в целом ниже, чем у большинства антибактериальных препаратов: в 3–4% случаев — диспептические расстройства, менее чем в 5% — головная боль, нарушения сна, изредка судороги. Описаны поражения роговицы, хрусталика, сетчатки, иногда — кристаллурия (только в экспериментах, от высоких доз).

У больных эпилепсией ФХ могут вызвать учащение припадков; нежелательны (ципро-, офлоксацин) на фоне поражения печени, почек. Вещества, подщелачивающие мочу (щелочи, цитраты, ингибиторы карбоангидразы) снижают растворимость ФХ и могут вести к кристаллурии. **ФХ принимают с полным стаканом воды** (офлоксацин, норфлоксацин — натощак), обеспечивают достаточный диурез. Ципрофлоксацин, эноксацин повышают концентрацию ксантинов (теофиллин) с риском токсического эффекта. ФХ могут повышать риск повреждений сухожилий у пожилых, вызывать фотосенсибилизацию.

В эксперименте у ФХ выявлено неблагоприятное влияние на хрящевую ткань, они вызывают артропатии у молодых животных, поэтому **не используются у беременных, у детей до завершения формирования скелета.** В то же время ряд клинических исследований (Япония, США, Европа) данного эффекта не выявили. Предлагается использовать ФХ у детей при тяжелых инфекциях (сепсис, остеомиелит, онкогематология, муковисцидоз) при неэффективности других препаратов, особенно в условиях иммунодефицита (в мире описано более 2000 случаев такого применения, причем частота артропатий не выше, чем в контроле — 3,5%, а после отмены ФХ они исчезают). Грудное вскармливание на фоне приема ФХ не рекомендуется.

К «старым» хинолоновым препаратам (не фторированным) относятся *налиндиксовая кислота* (неграм — значительно слабее и более нефротоксична), *пипемидиновая кислота* (палин), *нитроксолин* (5-НОК), *оксолиниевая кислота* (грамурин).

Неграм хорошо всасывается, выводится в мочу (лучше в щелочную). Обычная доза — 4 г в сутки в 4 приема, детям — 50-60 мг/кг. Антагонист нитрофуранов. Вызывает аллергические реакции, угнетение ЦНС, судороги. Противопоказан при церебросклерозе, эпилепсии. Поражает печень, почки. Палин несколько менее токсичен. Используются практически лишь в урологии как антисептики. **Клиническая ценность этих препаратов невелика, а нитроксолин во многих странах вообще запрещен.**

Аминогликозиды (АГ)

Бактерицидные антибиотики, блокаторы синтеза белка (за счет связывания с рибосомами). Главное применение — при гнойно-септических заболеваниях (сепсис, перитонит, инфекции моче- и желчевыводящих путей, ЦНС, инфицированные ожоги, септический аборт, эндометриты) *за счет грамотрицательной аэробной флоры, в том числе синегнойной палочки.* В последнем случае АГ сочетают с «антисинегнойными» β-лактамами (цефтазидим, тикарциллин, уреидопенициллины, карбапенемы). Кроме грамотрицательной аэробной флоры, умеренно влияют на стафилококки, особенно в сочетании с оксациллином (но плохо — на стрепто-, энтерококки), могут использоваться в отношении штаммов стафилококков, малочувствительных к β-лактамам, хотя предпочтительны менее токсичные группы антибиотиков. На анаэробы (клостридии, пептококки и др.) АГ практически не влияют — слабо проходят через их мембраны; при аспирационных пневмониях, где возбудителем почти всегда являются грамотрицательные анаэробы, АГ комбинируют с метронидазолом (или клиндамицином, цефокситином).

В амбулаторной практике, как правило, не используются. В стационаре широко применяются при инфекциях разных локализаций, вызванных соответствующей флорой. **Монотерапия бронхолегочной патологии определенно не рекомендуется, да и вообще в форме монотерапии современные аминогликозиды практически не применяются.**

«Старые» АГ: *стрепто-, кана-, моно-, неомицин* используют ограниченно. «Новые» АГ: *гента-, тобра-, сизо-, нетилмицин, амикацин* в сравнении со старыми более эффективны, менее токсичны, шире спектр действия. Есть данные о благоприятном влиянии на иммунитет. Эффективность АГ *снижается в кислой среде и при гипоксии* (абсцессы, ишемизированные ткани), в присутствии кальция и магния — в этих условиях АГ хуже проникают через мембраны бактерий. Не выявлено антагонизма АГ с другими химиопрепаратами.

Наиболее широко применявшийся в нашей стране «типичный представитель» этой группы — *гентамицин*. Вводят обычно внутримышечно

или внутривенно (подкожный путь — болезнен). Единственный АГ, способный в какой-то мере подавлять энтерококки.

Суточная доза гентамицина 2-5 мг/кг (чаще 3-5 мг/кг). У АГ, как и у некоторых других групп антибиотиков (фторхинолоны) бактерицидный эффект пропорционален концентрации в крови. В связи с этим в последние годы используется однократное введение всей суточной дозы — повышается эффективность без повышения риска нефротоксических осложнений. У полных больных дозу (рассчитанную на массу) снижают на 25%, у истощенных больных, напротив, на столько же увеличивают. При тяжелых инфекциях вводят максимальные дозы — до 8 мг/кг, при инфекциях мочевых путей — меньшие. При эндокардитах, фебрильной нейтропении, у новорожденных и детей 1 недели жизни, у беременных режим однократного введения не применяют — вводят в 2-3 приема (хотя имеются и альтернативные точки зрения). Гентамицин умеренно проникает в ткани (в бронхиальный секрет и ликвор — плохо). При менингитах, в частности, листериозных, устойчивых к цефалоспорином, возможен субарахноидальный путь введения препарата, при этом могут возникнуть неврологические осложнения. Амикацин в этом отношении менее токсичен.

Как и остальные АГ, гентамицин не метаболизируется, практически не связывается с белками плазмы, выводится только почками, поэтому при почечной патологии кумулирует. При лечении гентамицином и другими АГ следует определять клиренс креатинина! Обладает «постантибиотическим» эффектом — задерживает рост микробов уже при отсутствии определяемых концентраций в крови.

Тобрамицин, сизомицин, нетилмицин, примерно равноэффективны гентамицину, иногда активны при устойчивости к нему (в отношении псевдомонад, протеев), несколько ниже нефротоксичность, но существенных преимуществ не описано, к тому же они дороже. Вводят примерно в тех же дозах, что и гентамицин.

Амикацин — второй широко применяемый в нашей стране АГ. Более активен, чем гентамицин, устойчив к воздействию ферментов — АГ-фосфотрансфераз — главной причине резистентности микробов к АГ (другие причины — снижение их транспорта в клетку и модификация клеточных рибосом). Устойчивость грамотрицательной госпитальной флоры в России к гентамицину — около 40%, к амикацину — до 6%, обычно — за счет плазмид. По данным баклаборатории Тюменской ОКБ, эффективность амикацина *in vitro* в отношении природночувствительных микроорганизмов — выше 90% (гентамицина — 60-80%). К сожалению, с каждым годом чувствительность к АГ, как и к большинству других антибиотиков, неуклонно снижается. При тяжелых гнойных инфекциях амикацин 2-3 дня вводят внутривенно, затем переходят на внутримышечное введение. Суточная доза — 15 мг/кг в 2 приема, но не должна превышать 1,5 г. Активен при туберкулезе. Менее нефротоксичен, чем гентамицин, но ототоксичность — несколько выше. На сегодняшний день его рассматривают (позиционируют) в

первую очередь как антисинегнойный препарат при обязательном сочетании с антисинегнойными β -лактамами.

Для лечения тяжелых инфекций АГ комбинируют с β -лактамами, ванкомицином, ципрофлоксацином, метронидазолом. Длительное лечение «вслепую» сочетанием АГ и β -лактамов может вести к развитию некластридиальной анаэробной флоры. При сочетанном применении с β -лактамами концентрация АГ может снижаться — вводить эти группы антибиотиков следует с интервалом в 1 час. Эмпирическая монотерапия АГ может быть в какой-то мере оправдана лишь при лечении поражений мочевых путей, в остальных случаях, как уже сказано, их используют в комбинациях (вместе с тем и при неосложненных инфекциях мочевых путей АГ использовать не рекомендуется, обычно применяют фторхинолоны).

Как уже упоминалось, для эффекта АГ нуждаются в кислороде. В целом концентрации их в тканях невысоки, в моче — выше. К более новым АГ относят также спектиномицин (тробацин, строго говоря, это аминоциклитол) — бактериостатик, используется только при гонорее (однократная доза 2 или 4 г внутримышечно). У детей до года не применяют.

«Старые» АГ: Неомоцин вводят только внутрь для стерилизации кишечника (15–30 мг/кг в 4 приема) либо местно в виде мазей, аппликаций. Резко снижает всасывание сердечных гликозидов. Стрептомоцин — сохраняет значение при туберкулезе (1 г 2 раза в неделю), туляремии, бруцеллезе, чуме (до 4 г в день), венерической гранулеме. Большинство штаммов устойчиво к нему. Легко возникают суперинфекции. Канамицин иногда используют при туберкулезе. В одном шприце с другими препаратами АГ не вводят.

АГ — препараты достаточно токсичные и опасные.

Нефротоксичность АГ (НТАГ) зависит от блокады фосфолипазы С в эндотелии проксимальных канальцев почек с нарушением метаболизма фосфолипидов (фосфоинозитолов). Чаще проявляется у пожилых, на фоне гипотензии, гиповолемии. НТАГ чаще возникает при применении гентамицина, усиливается сульфаниламидами, мощными диуретиками, некоторыми онкопрепаратами (платина), гликопептидами, циклоспорином, амфотерицином; снижается, по некоторым экспериментальным данным, при применении антиоксидантов, препаратов кальция, полиаспартата — в реальной практике это не используется.

Ототоксичность у «старых» АГ в 1–2% случаев — необратимая глухота за счет гибели волосковых клеток с начальным падением восприятия высоких тонов. У «новых» — чаще всего обратимые вестибулярные нарушения, более ототоксичен из них, как уже сказано, амикацин. Риск выше при одновременном использовании петлевых диуретиков.

Кроме того, АГ способны вызывать нейро-мышечный блок, удлинять действие миорелаксантов с возникновением необычно длительного апноэ после операции (снимается прозерином), ухудшать состояние больных

паркинсонизмом, миастенией, ботулизмом; в единичных случаях вызывают поражения печени. АГ легко всасываются из брюшной, плевральной полости, полости суставов и их опасно туда вводить из-за возможной нейро-мышечной блокады с нарушениями дыхания.

Необходим внимательный сбор анамнеза: не следует назначать АГ лицам с исходной тугоухостью, поражением почек. Профилактика токсичности АГ: не давать дольше 10 дней (за исключением жизненных показаний), не применять последовательно разные АГ дольше этого срока, в процессе лечения необходимы контроль слуха, состояния почек (жажда, поли- или олигурия, креатинин), поддержание оптимального водного баланса. При невозможности контроля концентрации препаратов не следует вводить высокие дозы (5 и более мг/кг гента-, тобра-, сизомицина, 20 мг/кг — амикацина). При передозировке АГ их можно вывести с помощью гемодиализа. **У беременных АГ используют по жизненным показаниям**, лучше применять новые, менее токсичные препараты. Риск глухоты и поражения почек у новорожденного при этом есть, но небольшой. Аллергия на АГ встречается нечасто, но обычно является перекрестной.

Имидазолы, другие препараты

Метронидазол (5-нитроимидазол) — используют при протозойных инфекциях (амебиаз, урогенитальный трихомоноз, лямблиоз) и против строгих анаэробов. С этой точки зрения — препарат достаточно узкого спектра. Хорошо всасывается (в том числе — в интравагинальных формах) проникает в ткани и ЦНС, оказывает бактерицидное действие; выделяется с мочой (которая может приобрести коричневый цвет за счет его метаболитов). **Проявляет антибактериальное действие** (т. е. в отношении **грамотрицательных неспорообразующих анаэробов** — упоминавшихся бактероидов, фузобактерий), взаимодействуя с ДНК, причем устойчивости бактероидов к нему не обнаружено; используется при инфекциях любой локализации, в том числе эндокардитах, абсцессах мозга, инфекциях полости рта, богатой анаэробами. Особенно эффективен **при интраабдоминальных и тазовых инфекциях**, в частности, для антибиотикопрофилактики и при болезни Крона. *Препарат выбора при псевдомембранозном колите (*Cl. difficile*)*. Применяется для борьбы с кампилобактериозом при язве желудка в комбинированных схемах эрадикации, однако при этом устойчивость *H. pylori* достигает 40%. Выпускается в таблетках, свечах и растворе для внутривенного введения. Вводят внутрь в дозе 1-1,5 г (до 4 г, детям — 30 мг/кг) в день в 3-4 приема. Синергист с котримоксазолом, линкозамидами. Побочные эффекты: диспептические расстройства, поражения ЦНС (судороги, головная боль), нейтропения, лихорадка, антабусоподобная реакция — **необходимо исключить прием алкоголя**, периферические невриты (покалывания, боль, слабость кистей и стоп — риск их возникновения выше при сочетании с нитрофуранами). Нежелательно использовать

в I триместре беременности, исключается кормление ребенка грудью, если мать принимает метронидазол.

Новые препараты — *тинидазол*, *орнидазол* (тиберал, авразор) — несколько менее токсичны, последний, в частности, не дает антабусоподобной реакции, но для эрадикации *H. pylori* не используется.

Монобактамы

В основе строения — β -лактамное кольцо без дополнительных структур, свойственных пенициллинам и цефалоспорином. Практически используется *азтреонам* (азактам), сочетающий спектр действия и активность АГ и низкую токсичность обычных β -лактамов. **Азтреонам активен по отношению к энтеробактериям, не продуцирующим БЛРС, синегнойной палочке. На стафилококков, анаэробов не действует** (разрушается их ферментами). Эффективен при нозокомиальных бронхолегочных инфекциях, поражениях мочевых путей, в хирургии, гинекологии, где рационально сочетать его с клиндамицином (или ванкомицином) в отношении часто встречающегося сочетания анаэробов, кокков и грамотрицательной флоры. Проявляет синергизм с АГ. Вводят парентерально — 1-2 г 2-3 раза в день (в/м, в/в), детям — 30 мг/кг. При тяжелой инфекции — 2 г 3-4 раза в день, максимум — 8 г в сутки. Хорошо проникает в ткани, выводится почками; цирроз печени и почечная недостаточность повышают его концентрацию в крови. Редко вызывает дисбактериозы, **нет перекрестной аллергии с другими β -лактамами.**

Побочные эффекты: аллергия, кожные высыпания, изредка — диарея, боли в животе. Противопоказан при выраженных нарушениях функции печени и почек. Дорогостоящий препарат, **в России применяется ограниченно.**

Фосфомицин

Сравнительно новый и реже используемый антибиотик. Как и пенициллин, блокирует синтез пептидогликана, но подавляет образование его структурной единицы — ацетилмурамовой кислоты (а β -лактамы — конечную реакцию — сборку пептидогликана). Поэтому возможен его эффект в отношении штаммов, устойчивых к пенициллинам и синергизм с последними. В ряде случаев более эффективен, чем амоксициллин, обладает умеренной антистафилококковой активностью. Основной объект воздействия — грамотрицательные аэробы (*E. coli*, палочка инфлюэнцы, протей). Используют при инфекциях мочевых путей (обычно — острый цистит), при бактериурии у беременных. **При этом эффективно и безопасно однократное введение внутрь 3 г антибиотика (фосфомицин-триметамол).** При рецидивирующих формах эту же дозу вводят курсами. Может вызывать диспепсические реакции, головокружение, повышать активность трансаминаз. Натриевую соль можно использовать парентерально.

Полимиксины

Блокаторы синтеза белка и детергенты в отношении липидов клеточных мембран. Используют ограниченно: внутрь при дизентерии, колиэнтеритах, вызванных устойчивыми штаммами клебсиелл, эшерихий, псевдомонад. Вводят по 200-300 мг в 3-4 приема (детям — 10 мг/кг). Могут вызвать дисбактериоз, нейро- и нефротоксичность. В России используют в основном *полимиксин М*. *Полимиксин В* в мировой практике применяют иногда перентерально при устойчивой к другим препаратам синегнойной инфекции, в России этот препарат пока отсутствует, хотя остро необходим.

Химиопрепараты широкого спектра действия (ШСД)

Эта группа включает:

- пенициллины (амино-, карбокси-, уреидопенициллины);
- карбапенемы;
- цефалоспорины;
- тетрациклины;
- хлорамфеникол.

Более слабые, старые либо более опасные — сульфаниламиды, нитрофураны, диоксидин. Следует отметить, что в связи с ростом числа резистентных штаммов, часть препаратов этой группы являются препаратами «широкого спектра» лишь формально (исторически), а реально могут использоваться против единичных возбудителей и по ограниченному кругу показаний.

Пенициллины ШСД

Достаточно давно используют *аминопенициллины* (ампициллин, амоксициллин) и *карбоксипенициллины* (карбенициллин, тикарциллин).

Ампициллин — один из наиболее старых препаратов этой группы — альтернатива БП по действию на грампозитивную флору. Отличается выраженным эффектом против ряда энтерококков. Действует и на некоторые грамотрицательные бактерии с низким уровнем выделения β -лактамаз (в основном — на сальмонеллы, а также некоторые штаммы протей, шигелл, кишечной палочки), но в России большинство штаммов устойчиво. Нередко используют вместе с АГ, в том числе против некоторых штаммов энтерококков, при листериозном менингите (в США до 30% менингитов — листериозной этиологии), в последнем случае может использоваться и в сочетании с цефалоспорином, хотя обычно β -лактамы между собой не комбинируют. Хорошо проникает в ткани (слабо связывается с белками плазмы), накапливается в желчи, в моче. Проникает через плаценту, не оказывает тератогенного действия, можно использовать при внутриутробных инфекциях. Средние дозы — 3-4 г в сутки парентерально, при необходимости вводят до 10 г. При нарушении клубочковой фильтрации дозу снижают. В связи с плохим всасыванием пероральное введение в настоящее время не рекомендуется (целесообразно

заменить амоксициллином, исключением является шигеллез, когда ампициллин предпочтительнее). Малотоксичен. В отношении пенициллиноустойчивых штаммов неэффективен.

Амоксициллин (флемоксин солютаб, амосин и др.), в отличие от ампициллина, имеет лучшие фармакокинетические параметры (полнота всасывания) и реже вызывает диарею, более активен в отношении пневмококка, *H. pylori*. Включен в качестве основного препарата в стандарты фармакотерапии ЛОР-заболеваний (отит, синусит, тонзиллофарингит), внебольничной пневмонии, неосложненного обострения ХОБЛ и т. п. Адекватная доза у взрослых при пневмококковой пневмонии — 1,5–3 г в сутки, суточная доза для детей — 40 мг/кг. При этом формы с широким диапазоном дозировок и улучшенной растворимостью (флемоксин солютаб) полнее всасываются, их удобнее использовать у пациентов разного возраста.

Аминопенициллины противопоказаны при инфекционном мононуклеозе, поскольку примерно у 2/3 таких больных вызывают возникновение кореподобной сыпи, по-видимому, неаллергической природы, особенно на фоне аллопуринола, используемого при подагре. Нередким побочным эффектом являются диспепсические расстройства, связанные с подавлением нормальной микрофлоры кишечника.

За годы использования этих препаратов к ним возникло множество устойчивых микробных штаммов, что в основном связано с β -лактамазной активностью. Имеется множество подвидов β -лактамаз, выделяемых кокками, энтеробактериями, синегнойной и гемофильной палочками; открываются все новые и новые, способные разрушать не только аминопенициллины, но даже новейшие цефалоспорины (в большинстве случаев их продуцируют клебсиеллы). Всего β -лактамаз 6 классов, большинство их — плазмидного происхождения, названы обычно инициалами пациентов, у которых были обнаружены (см. выше).

Новые терапевтические возможности создают комбинации аминопенициллинов с ингибиторами β -лактамаз (ИБЛ). Практически используемые ИБЛ — клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам — вещества, по структуре сходные с пенициллином и прочно связывающие β -лактамазы, что резко повышает активность пенициллинов ШСД в отношении ранее устойчивых штаммов. Клавулановая кислота способна блокировать 2-й, наиболее обширный класс (6 подвидов). Тазобактам по активности близок к клавулановой кислоте, сульбактам действует несколько слабее. Собственным антимикробным эффектом, как правило, не обладают (но сульбактам активен против ацинетобактер, что обуславливает и клиническую эффективность содержащих его комбинаций).

Чаше используют амоксициллин/клавуланат (флемоклав солютаб, аугментин, амоксиклав в соотношении антибиотика к ингибитору 2:1, 4:1 или 7:1), ампициллин/сульбактам (уназин), со значительно более широким, в сравнении с «базовым» антибиотиком, спектром действия (протей, гемофильная, кишечная палочка, бактероиды, некоторые штаммы клебсиелл) и высокой

активностью в отношении устойчивых к обычным аминопенициллинам штаммов, в первую очередь — метициллинчувствительных стафилококков, а также анаэробов. Вместе с тем, против цитробактера, серраций, энтеробактер эти препараты, в частности ампициллин-сульбактам, действуют лишь умеренно, госпитальная флора устойчива к ним примерно в половине случаев. Вводят от 1,5 до 12 г (расчет по аминопенициллину) в сутки в 3-4 приема. Для периоперативной химиопрофилактики однократно вводят до 3 г. Более мощный антимикробный эффект определяет и большую частоту диспепсических расстройств (за счет воздействия клавулановой кислоты либо дисбактериоза). С этой точки зрения быстро всасывающийся *флемоклав солютаб* представляет меньший риск. В последнее время появился еще один вариант — *амоксикаллин/сульбактам* (трифамокс), сочетающий положительные свойства каждого компонента. При синегнойной инфекции все они малоэффективны.

Карбенициллин — в целом менее активен, чем ампициллин (в частности, в отношении грампозитивной флоры, клебсиелл), но эффект выше в отношении синегнойной палочки; имеет некоторую антибактериальную активность. Вводят внутримышечно, внутривенно (растворы нестойкие!). Доза от 4-6 (при инфекциях мочевых путей) до 30 г (при сепсисе) в сутки; детям — 50-400 мг/кг. При почечной недостаточности дозы снижают. Препарат снижает агрегацию тромбоцитов за счет дисфункции их мембран (имеется риск кровотечения), дает гипернатриемию (является динатриевой солью). Может давать тошноту, рвоту, иногда — токсический гепатит. В связи с ростом числа устойчивых штаммов и токсическим потенциалом в последние годы используют крайне ограниченно.

Тикарциллин — сходен с карбенициллином, но примерно в 2 раза активнее против синегнойной палочки. Эффективен в отношении анаэробов (примерно в 75% случаев). Как и карбенициллин, иногда снижает свертывание крови, может вызывать гипокалиемию и гипернатриемию, с осторожностью следует применять у больных тяжелой сердечной недостаточностью, гипертонией, почечной недостаточностью. Вводят внутривенно по 3 г (форма выпуска) в 300 мл физраствора в течение 30 мин (до 4-6 раз в день). Имеется его сочетание с клавулановой кислотой — *тиментин* (реально в основном он и используется) — действует практически на весь микробный спектр, в частности, эффективен против синегнойной палочки. Уникальное свойство — эффективность в отношении *Stenotrophomonas*. Для лечения синегнойной инфекции карбоксипенициллины, как правило, целесообразно сочетать с аминогликозидами.

Все эти препараты несколько менее алергогенны, чем природный пенициллин, но перекрестная аллергия сохраняется. При введении внутрь в больших дозах могут вызвать дисбактериоз (в фекалиях обнаруживаются грибы, клебсиеллы).

Уреидопенициллины — относительно позднее вошедшая в практику группа пенициллинов ШСД. В настоящее время реально применяется в

основном пиперацillin в сочетании с тазобактамом — *тазоцин* — препарат весьма широкого спектра. На сегодня — один из вариантов монотерапии септических состояний. У детей до 12 лет тазоцин не применяют. Флора, устойчивая к ампициллину, карбенициллину, обычно устойчива и к уреидопенициллинам (исключение — синегнойная палочка). Как и карбоксипенициллины, могут вызывать снижение свертывания крови — опасность выше при одновременном применении антиагрегантов либо тромболитиков. Имеется определенный гепатотоксический потенциал, не используют без крайней необходимости у беременных. Бактерицидный эффект наступает относительно медленно. У больных мононуклеозом пиперацillin, как и аминопенициллины, довольно часто вызывает гипертермию и кожные высыпания. Опыт применения в России незначителен.

Карбапенемы (тиенамицины)

Представлены в первую очередь препаратами *имипенем-циластатин* (тиенам), *меропенем* (меронем). По широте спектра, мощности действия — *антибиотики номер один (на сегодняшний день)*. Эффективность препаратов связана с уникальными особенностями. Маленькая молекула-циктерийон проникает через микробную стенку не только через традиционные поры, но и сквозь ионные каналы. Специфически ориентированная боковая цепь препятствует воздействию β -лактамаз; к ним медленно возникает устойчивость (эффективность, в частности, имипенема заметно не снизилась за 20-летний период использования, исключение — синегнойная палочка в ОРИТ). В отличие от всех других β -лактамов **карбапенемы устойчивы к БЛРС** — β -лактамазам расширенного спектра, вырабатываемым, в первую очередь, клебсиеллами и обуславливающим резистентность к цефалоспорином всех поколений. Успешно блокируют транспептидазы, ведающие формой клетки и устойчивые к другим антибиотикам (ПСБ-2).

Высокоактивны в отношении подавляющего большинства штаммов грампозитивных и грамотрицательных аэробов и анаэробов. В отличие от цефалоспоринов (см. далее), активны против листерий. Выраженная антисинегнойная активность, умеренная — в отношении энтерококков (только у имипенема, меропенем не действует), гонококков (в последнем случае применять сверхмощный препарат широкого спектра вряд ли целесообразно). Обычная доза имипенема при тяжелой инфекции — 2 г в сутки (в 4 приема), максимальная — до 4 г; детям — до 50–60 мг/кг в сутки. Дозу 0,5 г в 100 мл физраствора вводят примерно за 30 мин. Меропенем вводят до 3 г в сутки (в 3 приема).

Карбапенемы особенно ценны при тяжелых госпитальных (нозкомиальных) инфекциях, они — по сути — *основная группа, позволяющая проводить эффективную монотерапию*. Хорошо проникают в ткани, в том числе в костную, легочную, перипанкреатическую зону — эффективны

при панкреонекрозе, где инфекция присутствует в 2/3 случаев, показаны при поражениях почти любой локализации. При этом перекрестная резистентность с другими антибиотиками отсутствует (с другими β -лактамами карбапенемы и не сочетают).

Одни из наиболее эффективных препаратов для монотерапии сепсиса, где неадекватная антимикробная терапия (в частности, традиционные «эскалационные» варианты) — независимый фактор риска, повышающий смертность в 2 раза. Наиболее эффективны при «умеренной» тяжести состояния больного — 10-15 баллов по шкале APACHE-II. При этом снижается выделение эндотоксинов бактерий и, соответственно — цитокинов (ИЛ-6, ФНО), играющих роль в развитии эндотоксического шока. Дополнительно можно ввести небольшие — до 300 мг в сутки — дозы гидрокартизона (антицитокиновый, противошоковый эффект, нормализация активности NO-синтазы) и другие препараты, согласно разработанным алгоритмам. Карбапенемы — единственные из β -лактамов, обладающие, подобно АГ, выраженным постантибиотическим эффектом в отношении грамотрицательной флоры (эффект субингибирующих концентраций, ниже МПК) со снижением ее вирулентности.

Карбапенемы — препараты выбора при тяжелой нейтропении. Альтернатива — «защищенные» урсидопенициллины плюс аминогликозиды с последующим введением гликопептидов. Спорным моментом является применение имипенема при менингитах. Традиционно оно не рекомендуется, так как препарат может усилить судорожную симптоматику за счет конкуренции за ГАМК-рецепторы, но в литературе встречаются данные об успешном лечении пневмококковых менингитов на фоне нейтропении, а также абсцессов мозга. Предпочтительным в этой ситуации является меропенем. Возможно, за счет центрального действия при быстром капельном внутривенном введении имипенема у больных возникала тошнота, а снижение скорости инфузии ее снимало. Другие побочные эффекты — обычные для β -лактамов. Компонент циластатин введен для предотвращения разрушения имипенема почечными дигидропептидазами. К тому же он снижает нефротоксичность ряда препаратов, например, циклоспорина при трансплантации почек. Формы карбапенемов, предназначенные для внутримышечного введения, вводить в вену нельзя. В то же время внутримышечное введение имипенема используется как альтернатива внутривенному на последующих этапах лечения (ступенчатая терапия), что может оказаться экономически рациональным.

Меропенем стабилен к дигидропептидазам — не требует добавки циластатина, его можно вводить в вену болюсом (в течение 5 минут). Вместе с тем в ряде работ отмечено, что капельное введение меропенема может быть более эффективным, в частности, при синегнойной инфекции. К нему существует меньше устойчивых штаммов синегнойной палочки. В то же время его реже используют при инфекциях костей и суставов, при бактериальном эндокардите, он не показан у детей до 3 месяцев. Клиниче-

ски выраженные различия между основными карбапенемами по влиянию на грампозитивную и грамотрикативную флору отсутствуют.

В клиническую практику России внедряется *эртапенем* (инванц) — препарат пролонгированного действия. Эффективен в отношении БЛРС-продуцентов, что позволяет использовать его, например, в абдоминальной хирургии в ситуациях, где риск синегнойной инфекции невысок, поскольку эртапенем не действует на синегнойную палочку. В самое последнее время зарегистрирован и начал использоваться *дорипенем* — опыт применения пока невелик. Карбапенемы являются мощными индукторами β -лактамаз (сами они, однако, ими не разрушаются), поэтому непосредственно после их применения другие β -лактамы могут снижать свою активность. Эффект кратковременный (несколько часов) и реального клинического значения не имеет. В то же время в России, как и в ряде других стран, наблюдается рост устойчивости к карбапенемам, в первую очередь — синегнойной палочки, особенно в блоках интенсивной терапии и ожоговых отделениях. Следует еще раз напомнить, что карбапенемы, как и все другие β -лактамы, в отношении МРС неэффективны.

Цефалоспорины (ЦС)

Одна из наиболее популярных и хорошо знакомых врачам групп АБ.

Все они — β -лактамы, но по химической структуре неоднородны (делятся на цефемы, метоксицефемы и оксацифемы), поэтому различаются и по эффективности. Механизм действия аналогичен пенициллинам, причем блокируются в основном ПСБ I и 3. В целом несколько менее аллергогенны, чем пенициллины: перекрестная аллергия с последними проявляется в 3-10% случаев; можно попытаться использовать ЦС при аллергии к пенициллинам замедленного (но не немедленного!) типа. Хорошо проникают в ткани (кроме простаты).

ЦС делят на несколько поколений.

Основной препарат I поколения (ЦС-I) — **цефазолин** (кефзол, цефамезин), он длительно действует и незначительно метаболизируется. Другие препараты (*цефпрозил*, *цефадроксил*) используют значительно реже. **Цефазолин наиболее активен против грампозитивной флоры (в первую очередь — стафилококков, является альтернативой оксациллину, используется в основном как антистафилококковый препарат), исключая, естественно, МРС, в меньшей степени — против некоторых грамотрикативных микробов (эшерихии, протеи). В отношении пневмококков, энтерококков активность также невысока. Против менингококков малоактивен, к тому же плохо проникает через ГЭБ. Вводят от 1 до 6 г в сутки в 3-4 приема (иногда — до 12 г), детям — до 100 мг/кг. Широко используется в хирургии (инфекции кожи, мягких тканей, опорно-двигательного аппарата), гинекологии. Цефазолин — наиболее часто используемый препарат для периперативной химиопрофилактики (1-2 г за 30-40 мин до начала операции).**

Достаточно выражен эффект при ЛОР-заболеваниях. В то же время очень многие штаммы резистентны к ЦС-1, особенно к *цефалексину* (кефлекс), который применяется перорально. Чаще используют по 0,5-1 г 4 раза в день. Если цефалексин необходим в дозе выше 4 г в день, его целесообразно заменить каким-либо препаратом для парентерального введения. Препараты 1 поколения проявляют умеренные гепатотоксические и нефротоксические свойства, противопоказаны, как и другие ЦС, при порфирии — нарушении порфиринового обмена, связанном с недостаточностью соответствующих ферментных систем печени.

Основным препаратом 2 поколения (ЦС-2) считается *цефуроксим* — используют как *рег ос* (на фоне приема пищи всасывание улучшается), так и парентерально (*цефуроксим-аксетил* — кетоцеф, *зиннацеф*). К 2 поколению относят также *цефокситин*, *цефомандол*, *цефотетан*; более новые — *лоракарбеф*, *цефотиам* — все вводятся парентерально, для перорального применения — *цефаклор*, однако все они используются значительно реже цефуроксима. Подавляют грампозитивную флору на уровне ЦС-1, но более активны в отношении грамотрицательной флоры (клебсиеллы, гемофильная палочка, сerratии) — за счет лучшего проникновения через клеточную мембрану и большей устойчивости к β -лактамазам. Шире, чем 1 поколение, применялись при бронхолегочных заболеваниях, ЛОР-патологии, сепсисе, однако, по самым последним данным, цефуроксим утрачивает позиции в пульмонологии. На синегнойную палочку не действуют. Подавляют пенициллинустойчивые пневмококки (по другим данным, имеется перекрестная устойчивость).

Цефуроксим и цефаклор высокоэффективны против палочки инфлюэнцы (в том числе — амоксициллинрезистентных штаммов), при этом цефуроксим (при парентеральном введении) хорошо проникает через ГЭБ, при менингите может вводиться до 9 г в день в 3 приема. Дает возможность «ступенчатой» терапии. **Наряду с цефазолином — основной антибиотик для периоперативной химиопрофилактики.** Цефаклор рекомендуют при внебольничных пневмониях, но в России используют весьма ограниченно: всасывается хуже, чем ЦС-1 (лишь на 50%), высока опасность дисбактериоза. Препараты ЦС-2 для приема *рег ос* считаются более активными, чем макролиды, в ЛОР-практике. *Цефомандол и цефотетан* нарушают свертывание крови (за счет N-метилтиотетразоловой боковой цепи) и могут проявить антабусоподобное действие. *Цефокситин* — по структуре — цефамицин, мало разрушается β -лактамазами; высокоэффективен в отношении грамотрицательных анаэробов (бактероиды, фузобактерии), ценен при смешанных аэробно-анаэробных поражениях. В мировой практике является одним из наиболее часто применяемых препаратов для борьбы с колоректальной инфекцией. В России все они широкого применения не нашли.

ЦС 3 поколения (ЦС-3) — более эффективны, чем ЦС-1 и 2 по отношению к грамотрицательной флоре (энтеробактер, цитробактер, псевдомонады),

поскольку разрушаются только некоторыми β -лактамазами расширенного спектра. В то же время явно слабее (особенно цефтазидим) в отношении грампозитивной флоры (но активны в отношении стрептококков). Классические ЦС-3 вводятся парентерально, обычно 2-3 раза в сутки в дозе 2-6 г (цефотаксим — до 12 г), детям — 100 мг/кг. Составляют основу терапии тяжелых инфекций. При общем сходстве имеются индивидуальные особенности, позволяющие подразделить эти препараты на 2 подгруппы — к первой относят цефотаксим и цефтриаксон, используемые наиболее широко, ко второй — другие ЦС-3, используемые по более ограниченным показаниям.

Цефотаксим (клафоран) — наиболее знаком отечественным врачам. Устойчив к β -лактамазам, высокоактивен в отношении грамотригативных аэробов, меньше, чем ЦС-1, выводится с мочой. Хорошо проникает в костную ткань — до 20% от концентрации в крови, цереброспинальную жидкость. Эффект удлиняется за счет активного метаболита (дезацетилцефотаксим). Клинически высокоактивен в отношении менингококков, гонококков, гемофильной палочки, морганеллы. Действует на пенициллинрезистентные штаммы пневмококков. **Имеет широкий спектр показаний:** инфекции верхних и нижних дыхательных путей, абдоминальные инфекции, инфекции малого таза, опорно-двигательного аппарата, мягких тканей, менингит, сепсис и т. д. **В сочетании с макролидами входит в стандарт лечения тяжелых внебольничных пневмоний.**

Цефтриаксон (роцефин) — во многом сходен с цефотаксимом. Препарат длительного действия, достаточно вводить 1-2 раза в день; хорошо проникает и медленно удаляется из ЦНС — **препарат выбора при гнойных поражениях мозга** (при подозрении на листериозный менингит сочетают с ампициллином) — у новорожденных эта эффективность ниже. В мозг хорошо проникают также метронидазол, хлорамфеникол, фузидин, но они быстрее удаляются из ЦНС хориоидальными сплетениями, токсичнее и имеют более узкий спектр действия. Вызывая лизис микробов, антибиотики могут усилить воспаление и повреждение мозга, поэтому к ним обычно добавляют ГКС типа дексаметазона. Цефтриаксон эффективен и при болезни Лайма (боррелиоз), актуальной для Тюменского региона. Поступая в желчные пути, способствует сгущению желчи, возникновению псевдохолелитиаза (впоследствии, правда, конкременты рассасываются). **Следует соблюдать осторожность у детей с гипербилирубинемией и не вводить одновременно с препаратами кальция!** В больших дозах снижает агрегацию тромбоцитов. Препарат клинически малоэффективен в отношении синегнойной палочки (как и цефотаксим).

Цефтазидим (кефадим, фортум,) — при общем широком спектре действия хуже других ЦС-3 действует на грампозитивную флору. **Наиболее активен (и обычно применяется) против синегнойной палочки** (хотя в настоящее время число устойчивых штаммов достаточно велико и постоянно

растет). Легче других ЦС-3 разрушается β -лактамазами. Сочетание с АГ снижает риск возникновения микробной резистентности.

Цефоперазон (цефобид) — по спектру и применению сходен с цефтазидимом. Считается менее активным против синегнойной палочки. Выводится на 80% с желчью (остальное — почками), поэтому эффективен в желчных путях и не требует коррекции доз при почечной недостаточности. Вместе с тем, риск гепатотоксических осложнений выше, чем у других ЦС. Может вызывать антабусоподобные реакции. Плохо проходит через ГЭБ. Нарушает функции тромбоцитов, вызывает коагулопатии (профилактика — препараты витамина К). При необходимости вводят 12 и даже 16 г в день. К сожалению, по данным недавно завершившегося российского многоцентрового исследования, резистентность синегнойной палочки к цефтазидиму и цефоперазону весьма высока.

Сочетание цефоперазона с сульбактамом (1:1) — *сульперазон, сульперацеф* (4-6 г в сутки) высокоактивно в отношении широкого круга грампозитивных (кроме эпидермального стафилококка и пиогенного стрептококка) и грамотрицательных (в частности, ацинетобактер) штаммов, анаэробных микроорганизмов и в ряде случаев сравнимо с карбапенемами. При угрозе кровотечений у хирургических больных, получающих ЦС, целесообразно попутно вводить викасол.

Пероральные ЦС-3 появились сравнительно недавно и широкого распространения не получили, в частности, при внебольничных инфекциях дыхательных путей применение их мало целесообразно — на пневмококк и вообще грампозитивную флору действуют слабо. *Цефиксим* — умеренная антистрептококковая, слабая антистафилококковая активность, активен против гемофильной палочки, моракселлы, гонококка, большинства грамотрицательных бактерий (но не синегнойной палочки); используют по 400 мг в день у взрослых и 8 мг/кг у детей в 2 приема. Может использоваться на 2 этапе после парентерального введения антибиотиков (ступенчатая терапия). Выделяется с желчью. В качестве побочного эффекта чаще отмечается диарея. *Цефпрозил, цефтибутен* — обладают пролонгированным действием (их вводят 1 раз в день). Мало влияют на нормальную флору.

ЦС 1-3 неэффективны в отношении энтерококков, листерий, *Cl. difficile*, МРС.

Основным представителем ЦС 4 поколения в России является *цефепим* (максипим). Есть данные, что к нему — в 5 раз меньше устойчивых штаммов, чем к ЦС-3, за счет лучшего проникновения через клеточные мембраны (ЦС-4 — цвиттерионы, как и карбапенемы) и устойчивости к β -лактамазам; лучше действует на грампозитивную флору, в какой-то степени способен связывать ПСБ-2. Главная особенность — более высокая активность в отношении энтерококков и стафилококков. К нему умеренно чувствительны псевдомонады, иерсинии, ацинетобактер. В то же время на бактероиды, МРС, листерии препарат практически не действует. Вводят по 2 г через 12 час внутримышечно или внутривенно. Цефепим противо-

показан при повышенной чувствительности к L-аргинину (лекарственная форма его содержит).

Все ЦС, особенно 3 поколения, могут вести к селекции устойчивых штаммов, описана перекрестная резистентность, хотя необходимо оценивать чувствительность флоры к конкретному препарату; их эффективность обратно пропорциональна степени микробной обсемененности, что связано с феноменом «кооперативной чувствительности» — (чувство локтя): в микробных популяциях (биопленках) накапливаются низкомолекулярные соединения (гомосериллактоны), при определенных концентрациях дерепрессирующие синтез факторов вирулентности. ЦС чаще других антибиотиков (за исключением линкозамидов) вызывают антибиотик-ассоциированную диарею, вплоть до псевдомембранозного колита. В то же время, в отличие от карбапенемов, ЦС не являются мощными индукторами β -лактамаз. **Монотерапия ЦС при сепсисе, после операций, на фоне нейтропении не рекомендуется.** Предшествующая терапия ЦС-3 считается фактором риска для ИВЛ-ассоциированных пневмоний в блоках интенсивной терапии.

ЦС, как и другие β -лактамы, неактивны против микоплазмы, хламидий, легионелл. При почечной недостаточности, как правило, требуется коррекция дозы.

Недавно в России зарегистрирован **цефтобипрол** — препарат с уникальной для ЦС активностью против МРС, в остальном похожий на цефепим (т. к. способен связываться с ПСБ- α).

Тетрациклины (ТЦ)

Бактериостатики, блокаторы синтеза белка (связываются с 30S субъединицей рибосомы). Эффективны против α -гемолитического и негемолитического стрептококков, грамотригативных палочек, риккетсий, спирохет, микоплазм и хламидий, возбудителей сибирской язвы. β -гемолитический стрептококк, стафилококки, пневмококки сейчас мало чувствительны к ТЦ. Внутри группы нередко обнаруживается перекрестная резистентность. Ранее ТЦ были препаратами выбора в отношении анаэробных инфекций, но сейчас даже к новым препаратам чувствительность этих штаммов — не выше 50%.

Старые препараты (*тетрациклин, окситетрациклин*) используют сейчас в основном при уроинфекциях (особенно хламидийных) — до 2 г в день, нередко терапия длится две недели и более. При кампилобактериозе в составе схем эрадикации вводят 7-10 дней, хотя имеется много устойчивых штаммов и применение ТЦ с этой целью имеет ряд ограничений. Принимают натощак, запивая 1-2 стаканами воды. Препараты кальция, антациды резко снижают всасывание ТЦ.

В связи с широко известными токсическими свойствами (диспепсические расстройства, влияние на ЦНС (атаксия, головокружение), фотосенсибилизация, псевдомембранозный колит, нефрогенный несахарный диабет, кандидозная суперинфекция, вмешательство в кальциевый обмен с

нарушением структуры зубов и костей) ТЦ используют ограниченно; беременным и детям до 8 лет противопоказаны. Усиливают катаболизм белка, что может усугубить почечную недостаточность. Существует опасность жирового перерождения печени (особенно у беременных). В наименьшей степени эти токсические свойства выражены у доксициклина (вибрамицин, юнидокс солютаб) в связи с оригинальной фармакокинетикой — он повторно реабсорбируется в почках, поэтому применяется в суточной дозе 200 мг — примерно в 10 раз ниже, чем «старые» ТЦ, у детей — 4 мг/кг в 2 приема. Выделяется с желчью, поэтому при нарушении функции почек коррекция дозы не нужна. Близок по действию к макролидам и может применяться при бронхитах, пневмониях (в первую очередь — при нетяжелой внебольничной пневмонии, вызванной хламидиями, микоплазмами — входит в принятые стандарты ее лечения), ЛОР-патологии. Считается «золотым стандартом» в отношении хламидийной инфекции, в том числе, урогенитальном хламидиозе. При кампилобактериозе не применяют. Для Тюменской области существенна его активность в профилактике боррелиоза — при укусе клещом — по 0,1 дважды в день 3-5 дней. Можно использовать и для профилактики малярии — эта проблема вновь становится актуальной. В относительно меньших дозах вводят и другие ТЦ — метациклин (600 мг) и миноциклин (300 мг) — последний обычно вызывает головокружение, поэтому используется редко, хотя активен против МРС. В России не зарегистрирован. Большие перспективы связывают с тигециклином, структурно близким к тетрациклинам (группа глицилциклинов). Обладает широким спектром действия, включая устойчивые стафилококки.

Хлорамфеникол (левомицетин)-ХА

Один из наиболее старых антибиотиков ШСД, блокатор синтеза белка (50S субъединица рибосомы); спектр действия шире, чем у ТЦ. Обычно используют при тяжелых инфекциях при резистентности или противопоказаниях к менее токсичным химиопрепаратам. «Классический» ХА вводят внутрь, он прекрасно всасывается и хорошо проникает в ткани, хорошо проходит через ГЭБ (длительное время — до появления ЦС-3 — был основным антибиотиком для лечения менингита). Стеарат ХА (эулевомицетин) всасывается хуже и требует ферментативного расщепления в печени для проявления эффекта (хотя лишен горького вкуса). Сукцинат ХА вводят внутривенно, при этом активный ХА должен отщепиться.

Современные показания к применению ХА ограничиваются менингитом, вызванным пневмо-, менингококком и палочкой инфлюэнцы (при неэффективности β -лактамов). При этом ХА бактерициден (в целом скорее — бактериостатик) и эффективен, но вызывает лизис микробов, как и β -лактамы (дексаметазон снижает реакцию мозговой ткани на убитую микрофлору). При энтеробактериальных менингитах (*E. coli*) ХА проявляет бактериостатический эффект и поэтому малоактивен. ХА используют при брюшном тифе и других сальмонеллезах, а также при риккетсиозах

(сыпной тиф, пятнистая лихорадка), устойчивых к ТЦ. Подавляет бактериоидную инфекцию (в том числе — при абсцессах мозга), причем до сих пор устойчивых штаммов очень мало — может быть в этой ситуации антибиотиком резерва. Обычно принимают по 50 мг/кг в сутки в 4 приема (максимум — 4 г) натошак с полным стаканом воды.

Наиболее частые побочные эффекты ХА — диспепсические расстройства, гепатотоксичность. Может, кроме того, дать 2 типа поражения костного мозга с анемией:

- **Обратимая дозозависимая анемия** за счет вмешательства в метаболизм железа (обычно при высоких дозах у людей с поражениями печени, сочетается с повышением содержания Fe в сыворотке крови, лейко- и тромбопенией) — встречается нередко.
- **Необратимая, носящая характер идиосинкразии, апластическая анемия** — 1 случай на 25000 курсов приема ХА обусловлена, видимо, генетически, может проявиться уже после отмены препарата.

Любые агенты, угнетающие кроветворение (фенитоин, цитостатики, лучевая терапия) на фоне ХА нежелательны. Следует делать анализ крови каждые 3 дня, прислушиваться к жалобам больных (слабость, боль в горле, кровоизлияния и т. п.).

Препарат может вызвать также нарушения зрения, периферические невриты и *серый синдром* — **кардиогенный шок у детей за счет токсического влияния на сердце неметаболизировавшего ХА**. Он — конкурент за связывание с рибосомами (с ослаблением эффекта) таких препаратов как макролиды и линкозамиды. В то же время действие ряда препаратов (например, антидиабетических) может усилить, так как является ингибитором печеночных ферментов. Имеется форма в комбинации с ацетилцистеином для ингаляционного введения. Контроль крови и функции почек, тем не менее, необходим. Применение ХА (или ТЦ) может вести к микробной полирезистентности за счет нарушения проницаемости мембран (исчезновение пориновых каналов). Аналог ХА — *тиамфеникол* (по 500 мг 2-3 раза в день) — несколько менее токсичен.

В связи с распространенностью бронхолегочных заболеваний (пневмония до сих пор является причиной смерти примерно 10% амбулаторных и 20% — стационарных больных) специальное внимание уделяют их антибиотикотерапии.

В частности, при ХОБЛ в 85% возбудитель — пневмококк, гемофильная палочка или моракселла, часто сочетающиеся с вирусной патологией. При этом антибиотики дают наиболее четкий эффект, если у больных наблюдаются все три «виннипегских критерия» — усиление одышки, увеличение объема и гнойный характер мокроты. Чаше применяют амоксициллин, амоксициллин/клавуланат (предпочтительно при осложненном течении), реже — доксициклин, макролиды. Критерии достаточности антибиотикотерапии: отсутствие ухудшения клиники, нейтропенического сдвига, прогрессирования по данным рентгенограммы. Другие обычные показатели воспаления нормализуются позже (не требуют продолжения

антибиотикотерапии). Эффект антибиотиков повышается на фоне оксигенации, введения бронхолитиков и воздержанности в применении транквилизаторов, снотворных, диуретиков.

Специальные программы антибиотикотерапии разработаны для лечения пневмоний. Детальное их рассмотрение выходит за рамки данного раздела, но вкратце следует отметить, что при **неосложненных внебольничных пневмониях** (возбудители — пневмококк, гемофильная палочка, атипичные бактерии) препаратами выбора считаются **амоксциллин или макролиды (внутрь), возможный вариант — доксициклин**. У пожилых пациентов с хронической сопутствующей патологией препаратом выбора является амоксциллин/клавуланат, альтернативой — «**респираторные**» фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин). При тяжелом течении и осложнениях антибиотики вводят парентерально (ампициллин, защищенные аминопенициллины, ЦС-3 плюс макролиды, реже — фторхинолоны или карбапенемы).

При **внутрибольничных пневмониях** (в этиологии существенна роль золотистого стафилококка, энтеробактерий) — в зависимости от тяжести: **защищенные пенициллины в сочетании с АГ; ЦС-3 или 4, защищенные карбокси- или уреидопенициллины, карбапенемы**. Разумеется, учитывают клинический эффект и лабораторные данные по чувствительности (при **псевдомонадной этиологии** — цефтазидим, аминогликозиды). При абсцедирующей пневмонии (стафилококк, клебсиелла) — при необходимости — **оксациллин, ванкомицин или линезолид, рифампицин** в сочетании с ципрофлоксацином, ЦС-3 или 4, защищенные амино- или уреидопенициллины, защищенные цефалоспорины, карбапенемы. При аспирационных пневмониях — антианаэробные препараты (метронидазол, клиндамицин, моксифлоксацин).

Сульфаниламиды (СА), нитрофураны (НФ), другие препараты

СА сейчас применяются ограниченно, в основном — в комбинации с триметопримом (**котримоксазол**), которая более эффективна в связи с блокадой синтеза фолиевой кислоты в нескольких участках и способна, и по некоторым данным, повышать активность иммунной системы на фоне иммунодефицита. Котримоксазол (бисептол, бактрим и т. д.) способен подавлять рост МРС, листерий, возбудителей чумы, бруцеллеза. Тем не менее и к этому препарату достаточно много устойчивых штаммов, в частности в России — пневмококков. За рубежом применяется достаточно широко, но в отечественной практике эффективность ограничена (в связи с многолетним бесконтрольным применением). Используют при обострениях бронхита (но не при внебольничных пневмониях), отитах, поражениях ЖКТ и мочевых путей (3-дневный курс в домашних условиях). Возможно также применение при септицемии, эндокардитах. Обычная доза — **0,48-0,96 г дважды в день внутрь натощак или парентерально**. У беременных нежелателен. Может вызвать гиперкалиемию, повреждение печени, почек, щитовидной железы, синдром Стивенса-Джонсона, причем у больных с ВИЧ-инфекцией риск осложнений выше. Тем не менее, **при часто встречающейся у ВИЧ-инфицированных пневмоцистной пневмонии котримоксазол — препарат выбора**.

СА обезвреживаются в печени, выделяются в основном в мочу — ее подщелачивание усиливает местное действие СА и снижает риск кристаллурии. Токсичны (лейкопения особенно у пожилых на фоне применения тиазидовых диуретиков, обладающих сходной структурой, гипотиреоз, снижение слуха, зрения). Наиболее опасны **аллергические реакции типа синдрома Лайелла** (обычно на *сульфален*), носящие перекрестный характер. При появлении любой сыпи СА следует немедленно отменить. Токсичность СА возрастает на фоне НПВС (последние вытесняют их из связи с белком). По этому же механизму сами СА усиливают эффект не прямых антикоагулянтов, антидиабетических препаратов. В конце беременности нежелательны (возможна «ядерная желтуха» новорожденного за счет вытеснения из связи с белком билирубина, имбибирующего области ядер черепномозговых нервов). Пролонгированные СА проявляют антагонизм с нитрофуранами. **Препараты короткого действия в мире практически не применяют.**

Нитрофураны (НФ) — бактерицидные препараты, механизм действия отчасти связан с нарушением синтеза нуклеиновых кислот. Используются в основном для подавления **инфекций мочевых путей** (*нитрофурантоин*, *фуразидин*) и кишечника, желчевыводящих путей (*нифуроксоцид*) — 200-400 мг в день в 4 приема. Менее активны и более токсичны (**невропатии, пневмониты, легочный фиброз, аллергические реакции**), в сравнении с большинством описанных выше антибиотиков, антагонисты с ФХ, ХА. У детей с дефицитом Г-6-Ф-дегидрогеназы могут вызвать гемолиз. При остром пиелонефрите не назначают — концентрация в ткани почек обычно недостаточна. Фуразолидон является ингибитором МАО, с вытекающими ограничениями (продукты, содержащие тирамин, трициклические антидепрессанты на его фоне могут вызвать повышение АД). Препараты могут окрасить мочу в темно-коричневый цвет. НФ не показаны беременным, новорожденным. Основное преимущество — сравнительно низкая стоимость — нередко не окупается, тем более, что появились данные о канцерогенном действии НФ, в частности фуразолидона в связи с чем последний исключен из территориального формуляра Тюменской области.

Диоксидин в России (и более нигде) используют в качестве антибиотика ШСД. Это препарат глубокого резерва (по жизненным показаниям при неэффективности других АБ), вводится внутривенно. Аллергогенен, для профилактики следует использовать антигистаминные средства, может вызвать недостаточность надпочечников. У беременных, естественно, противопоказан.

Противогрибковые антибиотики

Местные грибковые поражения (дерматомикозы, онихомикозы) и препараты для их лечения обычно рассматриваются в курсе кожных болезней. Системные микозы (чаще всего — **системный кандидоз**, реже — аспергиллез,

бластомикоз и др.) актуальны, в первую очередь, у иммунокомпрометированных больных (тяжелые системные инфекции, ВИЧ, гемобластозы, онкопатология). В последние годы грибы — одна из частых причин тяжелых внутригоспитальных инфекций, в частности, системный кандидоз возникает за счет транслокации (проникновения) грибов в системный кровоток при снижении барьерной функции кишечника.

Все противогрибковые антибиотики (начиная с *нистатина*) — ионофоры цитоплазматической мембраны, большинство из них нарушает биосинтез стероидов, в частности эргостерола, отсутствующего в клетках животных, формируют в мембранах грибов водные каналы. В то же время на биосинтез холестерина мембран животных клеток влияют мало.

Наиболее широко используемая при системных кандидозах группа фунгицидов — *азолы* — ингибируют биосинтез эргостерола, блокируя фермент 14 α -деметилазу.

Флуконазол (дифлукан, микосист, форкан) — триазольное соединение, один из основных препаратов для лечения системного кандидоза, в том числе кандидосепсиса, с учетом того, что наиболее частый возбудитель — *C. albicans* — чувствителен к флуконазолу, хотя на некоторые другие виды кандид он не действует. Имеются формы для внутреннего и парентерального введения (возможность «ступенчатой» терапии). При кандидемии международные эксперты рекомендуют вводить флуконазол внутривенно (3 дня по 600–800 мг) с последующим снижением дозы до 400 мг (внутривенно или внутрь). При вагинальном кандидозе возможно вводить 150 мг препарата однократно. Относительно малотоксичен, что является важным его преимуществом. Хорошо проникает в ЦНС, в ткани глаза.

Новый препарат *вориконазол* (вифенд) может влиять на устойчивые к флуконазолу штаммы *Candida*, эффективен также при аспергиллезе, имеются пероральные и парентеральные формы. Вместе с тем существенно дороже, вызывает нарушения зрения. Оба препарата могут давать диспепсические расстройства, аллергические реакции, лейко- и тромбоцитопению, что требует соответствующих мер контроля. За счет связывания с системой цитохрома Р-450 способны менять метаболизм и эффективность ряда лекарств (статины, сахароснижающие, контрацептивные). Проявляют гепатотоксические свойства (в меньшей степени — флуконазол).

Итраконазол (орунгал) также эффективен при аспергиллезе, против *C. glabrata*, на которые флуконазол не действует. Вместе с тем, для него описаны кардиотоксические эффекты и системное его применение не оправданно, как и более старого *клотримазола*, который к тому же вызывает снижение потенции за счет антагонизма с гонадотропинами.

Исторически более ранней группой являются *полиены*, которые связываются с эргостеролом, нарушая структуру мембран грибов. Важнейший препарат этой группы — *амфотерицин* — «золотой стандарт» фунгицидной терапии (высокоактивный и сравнительно недорогой) — широкого спектра, эффективен практически при всех системных микозах, но **используют только**

при тяжелых формах заболеваний, практически — по жизненным показаниям в связи с токсичностью. Вводят, как правило, внутривенно (0,1% коллоидная суспензия — 100-250 мкг/кг — до 50 мг в сутки), перед введением больному обычно дают антигистаминные препараты или НПВС. Кроме того, может вводиться в полости, эндолумбально. Вначале вводят пробную дозу. Инфузия длится 2-6 часов. Резистентность к препарату развивается медленно. Имеется препарат *фунгизон* — сочетание амфотерицина с детергентом дезоксихолом. Основные нежелательные эффекты — **нефротоксичность** (с усилением действия других нефротоксинов) и **гипокалиемия**, усиливающаяся ГКС, гликозидами и диуретиками (возможно, с этим связана **кардиотоксичность**). Может давать и другие побочные эффекты, но гораздо реже. Аналоги — *амфоглюкамин*, *микогептин* — вводят внутрь. Их действие может усиливать рифампицин. Появился «липосомальный» амфотерицин (*амбизом*) со сниженным токсическим потенциалом: не проникает в почки; действующее вещество высвобождается из липосом только при контакте с клетками гриба, создает более высокие концентрации в крови и ЦНС.

Другие полиены — *нистатин*, *леворин*, *натамицин* (*пимафуцин*) используют в различных лекарственных формах **исключительно для местного действия** (кандидоз полости рта, кишечника, вульвовагиниты кандидозной этиологии). При кандидозе пищевода неэффективны, да и вообще эффект невысок.

Новой группой системных противогрибковых препаратов являются *эхинокандины* — блокируют синтез D- глюкоана — другого компонента стенки грибов. *Каспофунгин* (кансидас), *микофунгин* сочетают широту спектра амфотерицина с относительно невысокой токсичностью. Используются в/в при тяжелых поражениях при неэффективности других антимикотиков (у детей — по жизненным показаниям). Более широкое применение лимитирует высокая стоимость.

Антивирусные препараты

(лекарства против ВИЧ-инфекции здесь не рассматриваются).

Трудность использования этой группы препаратов — из-за тесной связи процессов репродукции вируса с метаболизмом клетки хозяина, что затрудняет «избирательную токсичность» (Альберт) лекарственных препаратов. Лишь единичные лекарства эффективно действуют на вирусы, существенно не повреждая клетки макроорганизма. При этом они либо подавляют отдельные этапы репродукции вируса (пенетрацию, депротенинизацию, синтез и функции нуклеиновых кислот либо белков), либо влияют на клетки хозяина (меняют их метаболизм или способствуют элиминации вируса). Структурно препараты делятся на 2 большие группы — аномальные нуклеозиды и препараты другого строения. Определенные успехи достигнуты в подавлении активности вируса гриппа, некоторых других респираторных вирусов, простого герпеса, цитомегаловирусов, в какой-то мере — ВИЧ и вирусного гепатита.

Противогриппозные препараты: Амантадин и ремантадин (последний менее токсичен и практически именно он сейчас и применяется) используют для профилактики и раннего лечения в период эпидемий гриппа типа А (но не В или С). Блокируют ионные M_2 -каналы, что тормозит репликацию вируса и снижает его проникновение в клетки. Для профилактики вводят по 100 мг 2 раза в день в течение всего времени эпидемии, эффект наступает немедленно. Для лечения обычно вводят 5 дней. Детям 1-9 лет — 4-8 мг/кг в 2 приема. У пожилых, при поражении почек дозу снижают, у беременных не используют (тератогены)! Использование их у больных облегчает и слегка укорачивает течение болезни. Побочные эффекты — обычно диспепсические расстройства и нарушения со стороны ЦНС (бессонница, депрессия, нарушения внимания и т. д.). Обнаруживаются эти явления в первые 48 часов применения, часто проходят в процессе лечения. *Осельтамивир* (тамифлю) — блокатор фермента нейраминидазы, участвующей в процессах репликации вирусов гриппа А и В — в нашей стране применяется довольно широко, хотя в мировой практике оценки неоднозначны. Используют внутрь для профилактики (у лиц старше 13 лет) и лечения, в последнем случае эффект — только при раннем назначении. С этой же целью применяют отечественный препарат *арбидол* — на уровне первичных врачебных наблюдений препарат эффективен, контролируемых исследований не проводилось.

Важную профилактическую роль сейчас играет противогриппозная вакцинация.

Антигерпесвирусные препараты: Наряду с инфекцией «простого герпеса», нередко протекающей в тяжелых формах, вирусы этой группы вызывают опоясывающий лишай, ветряную оспу, цитомегаловирусную инфекцию (в частности, в форме инфекционного мононуклеоза) и целый ряд других поражений.

Ацикловир (зовиракс) — наиболее активный препарат при поражениях как вирусом простого герпеса, так и *varicella zoster*. Нуклеотид (аналог дезоксигуанозина). Гуанозин — один из самых частых концевых и внутренних нуклеозидов ДНК герпесвирусов. Фосфорилируясь герпес-специфическим вирусным ферментом (тимидинкиназой), ацикловир превращается в активный трифосфат, подавляющий вирусную ДНК-полимеразу. Концентрация препарата в пораженных вирусом клетках в 100 раз выше, чем в нормальных (в последних тимидинкиназа отсутствует). Те штаммы вируса, которые не продуцируют тимидинкиназу, устойчивы к ацикловиру. Введение внутрь эффективно при поражениях кожи, полости рта, гениталий (генитальный герпес). Вводят по 200 мг 5-6 раз в день, при сниженном иммунитете — по 400 мг, обычно 7-10 дней, можно дополнить локальным нанесением мази с препаратом. При частых обострениях лечение может длиться до 6 мес; к сожалению, затем вновь возникают рецидивы. Имеются формы для внутривенного введения при тяжелом течении и при герпетическом энцефалите (10 мг/кг через

8 час). Лучший эффект достигается у молодых лиц и до того, как больной впадет в кому. Побочные явления проявляются нечасто: диспепсические расстройства, головная боль; при внутривенном введении — выпадение кристаллов в почках (вводить не быстрее, чем в течение часа). Имеется ряд аналогов — *валацикловир* (валтрекс) со значительно лучшей биодоступностью при введении внутрь; за счет отличий в механизме действия может в ряде случаев быть активнее, но у детей до 12 лет не применяется. Оба препарата можно использовать для профилактики цитомегаловирусной инфекции после трансплантации органов.

Идоксуридин, *фоскарнет* — также нуклеозиды, нарушающие синтез вирусной ДНК. Могут быть использованы вместо ацикловира для местного действия при поражениях, соответственно, глаз и кожи.

Ганцикловир — сходен с ацикловиrom по структуре и механизму действия. Внутрь всасывается плохо, вводят в вену; хорошо проникает в ткани (ликвор, глаз). Используют **при цитомегаловирусной инфекции тяжелого течения** (в частности, сопутствующей ВИЧ-инфекции, трансплантации органов), угрожающей жизни или зрению; его производное *валганцикловир* по тем же показаниям вводят внутрь. При нетяжелом течении не используют, т. к. препарат высокотоксичен: нейтро-, тромбоцитопения возникают почти в половине случаев. На цитомегаловирусы и *Herpes simplex* действует также упомянутый *фоскарнет* — производное пирофосфата — непосредственно блокирует ДНК-полимеразу. Влияет и на ретровирусы.

Препараты расширенного спектра:

Рибавирин — синтетический нуклеотид — оказывает умеренный эффект при гриппе В и С, а также в отношении респираторных синцитиальных вирусов. Имеются формы для перорального, внутривенного и ингаляционного введения. Чаще используют у детей со сниженным иммунитетом при тяжелом течении, курс лечения — 3-7 дней. **В комбинации с интерфероном (см. ниже) является «золотым стандартом» для лечения хронического вирусного гепатита С.** Возможны многочисленные нежелательные эффекты (кровь, ЦНС, кардиотоксичность, поражения легких, печени), наиболее важный — гемолиз. Лечение требует тщательного лабораторного контроля.

Ламивудин — аномальный нуклеозид — первоначально внедрен как анти-ВИЧ препарат (действовал сходно со знаменитым зидовудином — азидотимидином, первым препаратом такого рода). В настоящее время второе основное показание — **лечение хронического гепатита В**, вводится в течение года. Как и рибавирин, вызывает немало нежелательных эффектов (ЖКТ, печень, НС, кровь, аллергические реакции), поэтому больные нуждаются в систематическом клиническом и лабораторном контроле.

Интерфероны (ИФ) (см. также лекцию о препаратах, влияющих на функции пищеварительного тракта) — вещества гликопротеиновой природы, впервые выделенные из клеток, пораженных вирусами или другими

нуклеиновыми кислотами. За счет неясного механизма блокируют трансляцию и транскрипцию вирусной ДНК, репликацию вирусов, не нарушая функций клеток хозяина. Являются цитокинами. В качестве лекарственных препаратов сейчас используют только **рекомбинантные α -ИФ** — *берофор*, *гаммаферон*, *реаферон* и др. (раньше — ИФ и другого происхождения, а также γ -ИФ). Профилактическая эффективность ИФ при герпесе, гриппе и ОРВИ в настоящее время не подтверждается и **основное их применение — при гепатитах (С, В)** совместно с рибавирином или ламивудином, причем современные ИФ «упакованы» в полиэтиленгликоль, что пролонгирует их эффект. Нередко ИФ вызывают лихорадку, головную боль, миалгии, артралгии, диспептические расстройства, меняют АД и ЧСС. В высоких дозах могут парадоксально нарушать иммунный статус (возникают фурункулез, вирусные инфекции), угнетать кроветворение.

В последние годы на фоне нарушенного иммунитета эффективность антибиотикотерапии пытаются усилить введением больному **колониестимулирующих факторов, гипериммунной плазмы, моноклональных антител против эндотоксинов (обычно при сепсисе), пентаглобина (зигрис)** и других агентов, усиливающих иммунитет. Интересной перспективой представляется блокада синтеза факторов вирулентности и адгезии (гистидинпротеинкиназы). Вместе с тем большинство задач рациональной антибактериальной терапии можно решить при грамотном клинико-фармакологическом подходе к применению уже имеющихся препаратов.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Назовите два «времязависимых» и два «концентрациязависимых» антибиотика.
2. Каков, по Вашему мнению, препарат выбора в отношении:
а) MSSA б) MRSA
3. Сколько времени «дадите» антибиотик, прежде, чем признать его неэффективным?
4. Клиническая или бактериологическая неэффективность антибиотика является ведущей при решении об отмене?
5. Приведите примеры «причинно не значимой» флоры.
6. Что такое «биошленка»?
7. Каков механизм устойчивости стафилококков:
а) к пенициллину б) к оксациллину
8. Назовите антибиотик выбора при ангине.
9. Почему бензилпенициллин остается в больничных формулярах?
10. В анамнезе больного — кожная сыпь на пенициллин. Какие β -лактамы менее рискованны?
11. Какие антибиотики входят в стандарт амбулаторного лечения нетяжелой внебольничной пневмонии (назовите 4).
12. Целесообразно ли практически сочетать β -лактамы и макролиды?

13. Какие антибиотики есть смысл использовать при оксациллинустойчивой стафилококковой флоре?
14. Целесообразно ли применять оксациллин в амбулаторной практике? Почему?
15. Почему макролиды эффективнее β -лактамов в отношении хламидий?
16. Перечислите возможные проблемы при назначении эритромицина внутрь.
17. Назовите ориентировочную суточную дозу эритромицина при тяжелой пневмонии внутривенно
18. Назовите три клинических отличия кларитромицина от азитромицина.
19. Назовите макролид — препарат выбора при токсоплазмозе.
20. Предложите 3 препарата при остеомиелите (высеян MSSA)
21. Предложите 2 антибиотика для лечения псевдомембранозного колита.
22. Сколько раз в сутки гентамицин вводят взрослым ?
23. Каково основное современное показание к назначению амикацина?
24. Какие группы лекарств могут усилить нефротоксичность аминогликозидов?
25. Что предпочтете при синегнойной инфекции — ципро- или моксифлоксацин?
26. Почему на фоне лечения метронидазолом нельзя принимать алкоголь?
27. К каким двум проблемам ведет введение ампициллина внутрь.
28. Какие 3 дополнительные возможности приобретают защищенные аминопенициллины?
29. Что представляет собой периоперативная антибиотикопрофилактика?
30. Какие антибиотики наиболее устойчивы к БЛРС?
31. Что такое «деэскалационная» антибиотикотерапия?
32. В чем основное клинически важное отличие между имипенемом и меропенемом?
33. Основное использование цефазолина и цефуроксима (флора, клиническая ситуация)?
34. Назовите цефалоспорины 3 поколения с антисинегнойной активностью.
35. Назовите цефалоспорин 3 поколения — основной препарат для лечения внебольничной пневмонии в стационаре.
36. В чем основное отличие цефтриаксона от цефотаксима?
37. Против какого возбудителя эффективен сульбактам?
38. Какой тетрациклин входит в стандарты лечения внебольничной пневмонии?
39. В какой ситуации котримоксазол — препарат выбора?
40. В чем превосходит и в чем уступает флуконазол амфотерицину?

Примеры форм выпуска и доз основных антибактериальных препаратов

Антибиотики	Лекарственная форма	Дозы
Азитромицин	таб. 0,125 – 0,5 пор. д/ин 0,5	3-дневный курс: по 0,5 г внутри каждые 24 ч 5-дневный курс: 0,5 г в 1-й день, затем по 0,25 г каждые 24 ч
Амикацин	пор. д/ин 0,25; 0,5	15 мг/кг/сут в/в в 1 введение
Амоксициллин	таб. 0,125-1,0	0,5-1,0 г внутри каждые 8 ч
Амоксициллин/ клавуланат	таб. 0,375-1,0 пор. д/ин 0,6; 1,2	0,5 г внутри каждые 6-8 ч 1,0-2,0 г в/в каждые 6-8 ч
Ампициллин	таб. 0,5; пор. д/ин 0,5; 1 и 2 г	0,5-1,0 г внутри, в/в 6-8 г/сут или в/м каждые 6 ч
Ампициллин/ сульбактам	таб. 0,375 пор. д/ин 0,375-3,0	1,0-2,0 г в/в в каждые 8-12 ч (до 12 г/сут)
Бензилпенициллин	пор. д/ин 250 т – 1 млн ЕД	1-3 млн ЕД в/в каждые 4-6 ч
Бензатин- бензилпенициллин	пор. д/ин 300 т – 2,4 млн ЕД	1,2 млн ЕД в/м
Ванкомицин	пор. д/ин 0,5; 1,0	1,0 г в/в каждые 12 ч
Гентамицин	амп 4% р-р 1 и 2 мл	3-5 мг/кг/сут в/в в 1 введение
Доксициклин	таб., капс. 0,05-0,2	0,2 г внутри или в/в каждые 24 ч
Имипенем- циластатин	пор. д/ин 0,5	0,5 г в/в каждые 6 ч
Кларитромицин	таб. 0,25; 0,5 пор. д/ин 0,5	0,5 г внутри каждые 12 ч 0,5 г в/в каждые 12 ч
Клиндамицин	капс. 0,15-0,3 пор. д/ин 0,3-0,9	0,6-0,9 г в/в каждые 8 ч
Котримоксазол	табл. 0,12; 0,48	По 0,96 г каждые 12 ч
Линкомицин	капс. 0,25; пор. д/ин 0,5амп 30% 1 и 2 мл	0,5 г внутри каждые 6-8 ч 0,6-1,2 г в/в каждые 12 ч
Меропенем	пор. д/ин 0,5-1,0	0,5 г в/в каждые 6-8 ч (до 3-4 г/сут)
Метронидазол	таб. 0,25, пор. д/ин 0,5 р-р д/ин 0,5% 100 мл	0,5 г внутри каждые 8 ч 0,5-1,0 г в/в каждые 8-12 ч
Норфлоксацин	таб. 0,2; 0,4	0,4 г внутри каждые 12 ч
Оксациллин	таб., пор. д/ин 0,25 и 0,5	2,0 г в/в каждые 4-6 ч
Офлоксацин	таб. 0,2; 0,4 р-р д/инф 0,2% 100 мл	0,4 г внутри или в/в каждые 12 ч
Рифампицин	капс. 0,05-0,3 пор. д/ин 0,15	0,6 г в 2 приема до еды 0,6 г в/в 1 раз в сутки

Продолжение таблицы

Антибиотики	Лекарственная форма	Дозы
Спирамицин	табл. 1,5 и 3 млн МЕ пор. д/ин 1,5 млн МЕ	3 млн МЕ внутрь каждые 12 ч 1,5-3,0 млн МЕ в/в каждые 12 ч
Тикарциллин/ Клавуланат	пор. д/ин 1,6; 3,2	3,2 г 4-6 раз в сутки в/в
Тобрамицин	пор. д/ин 0,08	5 мг/кг/сут в/в в 1 введение
Феноксиметил- пенициллин	таб. 0,1; 0,25 и др.	0,25-0,5 г 4 раза в сутки внутрь
Цефазолин	пор. д/ин 0,25-1,0	1,0-2,0 г в/в каждые 8-12 ч
Цефалексин	таб., капс. 0,25-0,5	0,5-1,0 г каждые 6 ч внутрь
Цефепим	пор. д/ин 0,5-2,0	2,0 г в/в каждые 12 ч
Цефоперазон/суль- бактам	пор. д/ин 0,5-2,0	1,0-2,0 г в/в каждые 8-12 ч, (до 8-12 г/сут)
Цефотаксим	пор. д/ин 0,25-2,0	1,0-2,0 г в/в каждые 4-8 ч
Цефтазидим	пор. д/ин 0,25-2,0	2,0 г каждые 8-12 ч
Цефтриаксон	пор. д/ин 0,25-2,0	1,0-2,0 г в/в (до 4 г/сут)
Цефуроксим (аксетил)	таб. 0,125-0,5 пор. д/ин 0,25-1,5	0,5 г внутрь каждые 12 ч 0,75-1,5 г в/в каждые 8 ч (до 9 г/сут)
Ципрофлоксацин	таб. 0,1-0,75 пор. д/ин 0,1 и 0,2	0,5-0,75 г внутрь каждые 12 ч 0,4 г в/в каждые 12 ч
Эритромицин	таб., пор. д/ин 0,05-0,2	0,5 г внутрь каждые 6 ч 1,0 г в/в каждые 6 ч
Эртапенем	пор. д/ин 1,0	1,0 однократно в сутки

КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТЫ

1. Бензилпенициллин — «золотой стандарт» для лечения:
 - а) нозокомиальной пневмонии;
 - б) тонзиллофарингита;
 - в) сепсиса неясной этиологии в ОРИТ;
 - г) хламидиозного уретрита;
 - д) ничего из упомянутого.
2. Основной объект воздействия оксациллина:
 - а) стрептококки;
 - б) микоплазма;
 - в) метициллинрезистентная флора;
 - г) метициллинчувствительный стафилококк;
 - д) ничего из перечисленного.
3. Объект воздействия макролидов в основном:
 - а) стрептококки;
 - б) хламидии;
 - в) микоплазма;

- г) легионелла;
 - д) любое из перечисленного.
4. В отношении азитромицина в сравнении с эритромицином **неверно** следующее:
- а) шире спектр;
 - б) длительнее эффект;
 - в) короче курс введения;
 - г) сильнее гастротоксичность;
 - д) все указанное верно.
5. Комбинации эритромицина с β -лактамами:
- а) стандартное сочетание;
 - б) никогда не используют;
 - в) обычно – с пенициллином при бронхитах;
 - г) с цефалоспорином II-III в стационаре;
 - д) все перечисленное – неверно.
6. Линезолид – это вариант замены:
- а) макролидов;
 - б) линкосамидов;
 - в) гликопептидов;
 - г) карбапенемов;
 - д) любой из этих групп.
7. Псевдомембранозный колит, вызванный линкозамидами, целесообразно лечить:
- а) тетрациклином;
 - б) метронидазолом;
 - в) ампициллином;
 - г) ко-тримоксазолом;
 - д) все они «работают».
8. Главный объект применения ванкомицина:
- а) левомицетинрезистентные шигеллы;
 - б) пенициллинустойчивые пневмококки;
 - в) метициллинустойчивые стафилококки;
 - г) метронидазолустойчивые бактериоиды;
 - д) любое из перечисленного.
9. Отметить варианты назначения гентамицина:
- а) госпитальная инфекция, вызванная грамотрицательной флорой;
 - б) в качестве монотерапии при неизвестном возбудителе;
 - в) для амбулаторного использования;
 - г) любой вариант правомочен.
10. Выбрать предпочтительный способ введения аминогликозидов:
- а) традиционное фракционное введение (с интервалом 8 часов);
 - б) постоянная инфузия суточной дозы;
 - в) однократное (1 раз в сутки) введение суточной дозы;
 - г) любой вариант равноценен.

11. Отметить преимущественные побочные эффекты аминогликозидов:
- а) нефротоксичность, нейротоксичность, ототоксичность;
 - б) гематотоксичность, кардиотоксичность;
 - в) коагулопатии, гастрокинетический эффект;
 - г) гепатотоксичность;
 - д) все в равной степени.
12. Фторхинолоны, включаемые в стандарт лечения внебольничных пневмоний:
- а) ломе- и пефлоксацин;
 - б) ципро- и офлоксацин;
 - в) нор- и гатифлоксацин;
 - г) лево- и моксифлоксацин;
 - д) все равновероятно.
13. Когда фторхинолоны применяют у детей?
- а) никогда;
 - б) как и у взрослых;
 - в) при низком риске побочных эффектов;
 - г) по жизненным показаниям, при неэффективности других антибиотиков;
 - д) по усмотрению лечащего врача.
14. Указать преимущественный спектр антибактериальной активности ципрофлоксацина:
- а) стафилококки, грамотрицательные аэробы, в том числе синегнойная палочка;
 - б) грампозитивная флора;
 - в) грамотрицательная флора, исключая синегнойную палочку, бактероиды;
 - г) равноэффективен при всех вариантах.
15. Указать антибактериальный спектр активности метронидазола:
- а) гемолитический стрептококк, золотистый стафилококк;
 - б) простейшие, анаэробы, кампилобактер;
 - в) грамотрицательные аэробы, синегнойная палочка;
 - г) все перечисленное.
16. Отметить показания к назначению метронидазола:
- а) абдоминальная инфекция;
 - б) бактериальный эндокардит;
 - в) крупозная пневмония;
 - г) хламидийный уретрит.
17. Основное преимущество комплексов пенициллинов ШСД с блокаторами β -лактамаз:
- а) снижение токсичности для печени;
 - б) снижение числа устойчивых штаммов, расширение спектра;
 - в) снижение аллергенности;
 - г) снижение центрального судорожного эффекта;
 - д) все вышеуказанное.

18. Особенностью меропенема в сравнении с имипенемом является:
- а) более широкий спектр;
 - б) меньший риск судорожного синдрома;
 - в) большая активность и мощность;
 - г) более низкая стоимость;
 - д) все указанное неверно.
19. I поколение ЦС характеризуется:
- а) выраженным влиянием на Гр⁺ и Гр⁻ флору;
 - б) выраженным влиянием на Гр⁺, слабым – на Гр⁻ флору;
 - в) слабым влиянием на Гр⁺, выраженным – на Гр⁻ флору;
 - г) общей низкой эффективностью;
 - д) избирательным влиянием на анаэробов.
20. Предпочтительным антибиотиком для монотерапии сепсиса представляется:
- а) амикацин;
 - б) цефтриаксон;
 - в) имипенем-циластатин;
 - г) клиндамицин;
 - д) все они – равной значимости.
21. К 3 поколению ЦС относятся все препараты, **кроме:**
- а) цефуроксима;
 - б) цефоперазона;
 - в) цефтриаксона;
 - г) цефотаксима;
 - д) все они – 3 поколение.
22. Недостатками цефалоспоринов являются:
- а) перекрестная резистентность;
 - б) возможность селекции устойчивых штаммов;
 - в) частое возникновение коагулопатий;
 - г) все упомянутое – верно.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ, ПРОТИВОРЕВМАТИЧЕСКИХ, ПРОТИБОЛЕВЫХ СРЕДСТВ

Большинство веществ, рассматриваемых в этой группе, обычно оказывают как противовоспалительный, так и иммуносупрессивный эффекты, что связано с рядом общих механизмов в реализации воспалительных и аутоиммунных реакций (участие в них лимфоцитов, цитокинов). Препараты широко используются в первую очередь в ревматологии, где практически всем заболеваниям (за исключением, возможно, остеопороза) присущ воспалительный (артриты различного генеза, спондилопатии, тендиниты, бурситы), а многим — и аутоиммунный компонент (диффузные заболевания соединительной ткани).

При этом как воспалительные, так и иммунные реакции (захват антигена макрофагами, выведение его на их поверхность, активация Т-лимфоцитов, продукция ими интерлейкинов, стимулирующих размножение как новых Т-лимфоцитов со специфическими антагонистическими свойствами к данному антигену (клеточный иммунитет), так и В-лимфоцитов, продуцирующих к нему антитела (гуморальный иммунитет), филогенетически направленные на защиту от чужеродного агента, в указанных ситуациях обуславливают прогрессирование заболевания, а часто — неблагоприятный исход. Поэтому применение противовоспалительных препаратов в ревматологии, как и в других областях медицины, часто оказывает жизнеспасующее действие. Выделяют 3 основные подгруппы препаратов:

- с быстрым действием, эффективно облегчающие симптоматику: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) или ненаркотические анальгетики (поскольку часть из них проявляет выраженное противолевое действие (а также жаропонижающее) и глюкокортикостероиды (ГКС), обладающие также выраженными иммунодепрессивными свойствами;
- со средней скоростью (несколько дней или недель) наступления эффекта — цитостатики — в основном иммунодепрессанты, в настоящее время находят все более широкое применение, используются при неэффективности, непереносимости ГКС, в дополнение к ним; в ряде клинических ситуаций могут быть даже более эффективными и безопасными, чем ГКС;
- с медленным (месяцы) наступлением эффекта — базисные противоревматические препараты (в основном являющиеся иммунодепрессантами), используемые, главным образом, при ревматоидном артрите — РА (одном из самых частых вариантов патологии в ревматологии). Считаются способными «модифицировать течение» заболевания, хотя в целом их эффективность невысока. Следует отметить, что цитостатики, ГКС также могут существенно модифицировать те-

чение ревматических заболеваний, поэтому четкую границу между действием препаратов разных групп провести удастся не всегда. В последнее время цитостатики относят к базисным препаратам, что и мы сделаем при дальнейшем изложении.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)

Эта группа препаратов является, по-видимому, наиболее широко применяемой в амбулаторной практике, поскольку обладает еще жаропонижающим и анальгезирующим эффектами. В стационаре общего профиля расходы на НПВС обычно занимают второе место (после антибактериальных средств).

Основной механизм действия НПВС связан с блокадой фермента циклооксигеназы (ЦОГ, простагландинсинтетаза), переводящей арахидоновую кислоту в циклические эндопероксиды, из которых затем образуются простагландины (ПГ), способные «запускать», в частности, фазу альтерации, усиливать процессы экссудации, sensibilizировать рецепторы к медиаторам боли, повышать чувствительность центров терморегуляции к эндогенным пирогенам. При этом НПВС связываются с тирозином и серином верхней части молекулы ЦОГ, представляющей длинный узкий гидрофобный канал.

Существует 2 основных изофермента ЦОГ: ЦОГ-1 («конститутивный» фермент, локализуется в эндоплазматическом ретикулуме вблизи места высвобождения арахидоновой кислоты из мембранных фосфолипидов) — обычно участвует в синтезе ПГ, регулирующих физиологические процессы (защита слизистых оболочек, в частности, желудка, регуляция почечного кровотока, функций тромбоцитов и т. п.). ЦОГ-2 («индуцибельный» фермент) обычно активируется под влиянием провоспалительных стимулов, в патологических условиях повышающей свою активность в 60-80 раз во многом определяет запуск 1 фазы воспаления — альтерации (с деструкцией), а также пролиферации (в желудке ЦОГ-2 отсутствует). Вместе с тем имеются данные, что и активация ЦОГ-1 имеет значение в формировании боли и воспалительного ответа при некоторых ревматических заболеваниях (бурсит, остеоартроз и др.). Большинство используемых НПВС подавляет активность обоих изоферментов ЦОГ, а также стабилизирует мембраны лизосом, снижает миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, подавляет фактор транскрипции — активатор цитокинов и молекул адгезии. В высоких дозах НПВС блокируют ассоциацию арахидоната с G-белком, способствующим клеточной активации.

В небольшой степени НПВС подавляют и липоксигеназу (ЛОГ), переводящую арахидоновую кислоту в лейкотриены (их комплекс — медленно реагирующая субстанция анафилаксии), которые активируют металлопротеиназы, участвующие в процессах разрушения синовиальной оболочки суставов. Появились препараты (*зилеутон*), селективно блокирующие активность ЛОГ, что находит применение при СКВ.

Изофермент ЦОГ-3 в основном находится в ЦНС, блокируется ацетаминофеном (парацетамол) и метамизолом (анальгин).

В ревматологии НПВС длительное время являлись средствами выбора при ревматоидном артрите (в том числе ювенильном) — в настоящее время с ними конкурируют малые дозы ГКС, которые, в отличие от НПВС, оказывают не только симптоматический эффект, но и улучшают прогноз (предупреждают деформации, учащают ремиссии и т. п.). Эффективность оценивают по изменениям степени отечности, объема движений в суставе, силе сжатия кисти, лабораторным показателям.

Широко используются НПВС при остеоартрозах (в этом случае используют короткодействующие, наименее токсичные препараты — диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, в том числе — в форме мазей и гелей), болезни Бехтерева, подагре. Используют их и при нетяжелых формах СКВ (в частности, аспирин). Следует отметить, что признаки СКВ могут спровоцировать некоторые лекарства: гидралазин, прокаинамид, сульфаниламиды, противотуберкулезные, противозипептические средства — в этой ситуации достаточно их просто отменить. Помимо ревматологии, НПВС широко используют в других областях терапии, а также в хирургии, гинекологии и т. д., нередко в сочетании с антибактериальными препаратами.

Характер действия множества имеющихся НПВС сходен (различия связаны с особенностями фармакокинетики и сравнительной степенью блокады ЦОГ-1 и ЦОГ-2), поэтому классическое подразделение их по химической структуре большой роли не играет. Все же можно напомнить, что они подразделяются на *салицилаты* (аспирин, бенорилат, дифлунизал, салсалат), *циклические ацетокислоты* (индометацин, сулиндак, толметин), *пиразолоны* (фенилбутазон, азопропазон, фепразон); большая группа *производных арилалкановых кислот* (диклофенак, напроксен, ибупрофен, флугалин, кетопрофен и др.), наконец — *оксикамы* (пироксикам, мелоксикам). Производные антраниловых кислот (мефенамовая и флюфенамовая) в большей степени относятся к анальгетикам, как и метамизол (анальгин).

Наиболее мощными препаратами считают индометацин, диклофенак (вольтарен), затем примерно равноэффективные пироксикам, напроксен, затем аспирин (которому, однако, многие отводят пальму первенства), ибупрофен и его аналоги. Следует четко представлять, что индивидуальная реакция на НПВС очень варьирует и задача врача часто состоит в том, чтобы подобрать больному «его» препарат. При этом новое для больного лекарство 2-3 дня используют в небольшой дозе (примерно 1/2 терапевтической), чтоб оценить побочные эффекты и лишь затем — в полной дозе. Нужно учесть, что собственно противовоспалительный эффект проявляется значительно позже анальгетического. Следует подобрать рациональное время введения: при остеоартрозе (боли на протяжении дня) — утром, при РА (утренняя скованность и боли) — на ночь (с учетом разумеется риска гастротоксичности: «ночь — царство вагуса»).

«Эталонным» препаратом группы долгое время считали *индометацин*. В настоящее время его применяют ограниченно в связи с выраженными токсическими свойствами, а пальма первенства принадлежит скорее *диклофенаку* и *ибупрофену*, а также *аспирину*.

Диклофенак (вольтарен, ортофен) ингибирует обе фракции ЦОГ, а также ЛОГ. Отличается неплохим соотношением эффективности и безопасности (в отношении желудка, почек, меньше дистрофогенное действие — иногда описывается как «золотой стандарт» НПВС). В то же время нередко является токсическое влияние на кровь, описана гепатотоксичность. При ревматизме по эффективности близок к ГКС. Среднесуточные начальные дозы — 100-200 мг (поддерживающая — 50-60 мг, у детей — 1-2 мг/кг). Не поступает в материнское молоко, хорошо комбинируется с хинолонами. Калиевая соль (вольтарен-рапид) несколько быстрее всасывается и действует. Близок по активности, но несколько менее опасен *ацеклофенак* (аэртал).

Ибупрофен (бруфен) считается несколько более слабым препаратом, но в дозах 2400-3200 мг в сутки достаточно эффективен при ревматоидном артрите, остеоартрозе (чаще при нетяжело протекающих вариантах). Главным преимуществом является невысокая токсичность (меньше влияние на кровь и ulcerогенный эффект). При длительном введении замедляет прогрессирование муковисцидоза. Считается лучшим НПВС у беременных — нет мутагенных эффектов. Вместе с тем, *ибупрофен* — единственное НПВС, достоверно снижающее антиагрегантный эффект аспирина. При необходимости следует его давать либо за 8 часов до, либо через 30 мин после аспирина. Более мощными аналогами ибупрофена являются *кетопрофен* (орувель, кетопал) — имеется и в форме геля для местного действия, *флуорбипрофен* (стрепфен). Одним из способов улучшить фармакокинетические параметры НПВС является применение пролонгированных (ретардных) форм. Это позволяет более длительно поддерживать достаточно высокий уровень препарата в крови, сократить число приемов препарата в день и добиться некоторого улучшения переносимости со стороны ЖКТ. Хорошо, в частности, зарекомендовали себя пролонгированные формы *диклофенака* (вольтарен-ретард) и *ибупрофена* (бруфен-ретард).

При системных васкулитах, остром приступе подагры препараты используют в повышенных дозах (в последнем случае — в один прием в сочетании с аллопуринолом).

Препараты сходны и по побочным эффектам, которые возникают у 35-50% больных, в 20% лечение приходится прекращать.

Самое существенное: препараты обладают эрозийным действием на желудок (эндогенные простагландины — естественные протекторы слизистой — повышают секрецию в просвет желудка гидрокарбоната, нейтрализующего соляную кислоту в пристеночной зоне): диспептические расстройства — в 30%, обострение язвы желудка — в 10-20%, ее осложнения (кровотечения, перфорация) — в 2-5%. Следует отметить, что кровотечения в пищеварительном тракте в 8% случаев связаны с применением лекарств, 98% от

этого числа — за счет НПВС, особенно у пожилых больных (чаще — у женщин). При этом болевые ощущения в брюшной полости минимальны. Необходим соответствующий контроль (реакция на скрытую кровь, ФГС, внимание даже к стертým жалобам).

Факторы риска гастротоксичности НПВС:

- возраст старше 65 лет;
- заболевания пищеварительного тракта в анамнезе;
- сопутствующие заболевания (поражения сердца, почек, печени, в частности, при циррозе печени выше риск как эрозий за счет изменения метаболизма препаратов, так и кровотечений за счет снижения выработки факторов свертывания);
- высокие дозы НПВС;
- одновременное применение нескольких НПВС или сочетание их с ГКС.

В качестве корректоров наиболее целесообразны простагландиновые препараты: мизопростол (сайтотек), риопростил, энпростил и их аналоги (число перфораций снижается в 10 раз). В последние годы с этой целью активно используются ингибиторы протонной помпы (омепразол и аналоги). H_2 -блокаторы значительно менее эффективны. Появился препарат *артротек*, представляющий сочетание диклофенака с мизопростолом. Есть, однако, данные, что у пожилых мизопростол может негативно влиять на кровообращение. *Нитрофенак* (диклофенак, обогащенный NO), улучшает кровоток в стенке желудка, снижает адгезию и активацию нейтрофилов. НПВС могут вызвать и эзофагит — после приема препаратов желательно не ложиться в течение получаса. Введение в форме свечей снижает риск эрозий и удлиняет эффект. Вместе с тем применение НПВС снижает риск рака пищевода, желудка, толстой и прямой кишки.

Значительно менее частым (2-3%) побочным эффектом НПВС является лейкопения (в основном — при приеме индометацина — необходим периодический контроль крови). Препараты могут вызвать возбуждение или, напротив, депрессию, ухудшить состояние больных эпилепсией, паркинсонизмом, психическими расстройствами, опасны для водителей и лиц аналогичных профессий (снижают быстроту реакции). Задерживают жидкость, могут способствовать повышению АД. К менее известным побочным эффектам относится снижение слуха. Имеется дистрофогенное действие (часто — дистрофия миокарда, что имеет значение при ревматизме).

Получил переоценку характер действия препаратов на почки (ранее широко применялись для снижения протеинурии при гломерулонефрите). Показано, в частности, что в 20-30% случаев применения НПВС вызывают нефротический синдром (аналгетическая нефропатия). У больных обнаруживают мезангиальные гранулемы, интерстициальный нефрит (протеинурию, гематурию), снижение удельного веса мочи. Эти изменения могут вызвать даже сравнительно небольшие дозы НПВС (до 35 г в

год). По некоторым данным, пребывание 25% больных на хроническом гемодиализе связано с использованием НПВС. К тому же препараты снижают почечный кровоток и проявляют антагонизм с диуретиками (снижается, в частности, эффект фуросемида). Описана ОПН как реакция гиперчувствительности к НПВС. Способствуют нефротоксичности пожилой возраст и сопутствующие заболевания печени. Следует немедленно отменить препарат, при отсутствии улучшения назначить преднизолон (60-80 мг).

НПВС (а также ИАПФ, циклоспорин) следует немедленно отменить при преренальной ОПН, связанной с ишемией почек. При ренальной ОПН базисная терапия: непрерывная (до 60 час) инфузия щелочных растворов (маннитол, сода, глюкоза — 400-600 мл/ч) и фуросемида до получения диуреза 200-300 мл/ч.

Снижая выделение через почки сердечных гликозидов, антибиотиков-аминогликозидов, НПВС повышают их концентрацию в организме.

Прием НПВС является фактором риска у кардиологических больных (АГ, СН) — может повышаться периферическое сопротивление и АД. Менее рискованны в этом плане диклофенак и мелоксикам (см. ниже).

НПВС нежелательны при беременности: могут вызвать слабость в родах за счет антипростагландинового эффекта, преждевременное закрытие боталлова протока (при его незаращении — показаны на фоне выраженных нарушений гемодинамики и массе тела новорожденных ниже 1800 г, а также неэффективности в течение 2 суток обычной терапии — диуретики, гликозиды). Прежнее использование индометацина в качестве токолитика сейчас максимально ограничено.

Все НПВС (как и ГКС) могут способствовать прогрессированию инфекций, сглаживают их симптоматику, подавляют фагоцитоз, могут усилить активность фактора некроза опухолей (ФНО) — цитокина, считающегося медиатором шока и полиорганной недостаточности, хотя чаще эта активность снижается. Могут вызвать обострение бронхиальной астмы, у 12-15% больных возникают кожные сыпи и фотосенсибилизация.

Длительный прием противопоказан при переломах — ухудшается репарация. Могут вызвать помутнение роговицы глаза — при длительном приеме необходим контроль окулиста. Опасно сочетать с непрямыми антикоагулянтами — повышается риск кровотечений.

Аспирин (ацетилсалициловая кислота) — как противовоспалительное средство до сих пор популярен в США (в Европе чаще ориентируются на другие НПВС). Используют обычно в дозе 3-4 г в сутки (50-70 мг/кг), при ревматизме — до 100 мг/кг на период отмены ГКС. Анальгезирующее действие препарат оказывает и в значительно меньших дозах (500 мг). В отдельных работах аспирин и парацетамол, в отличие от других НПВС, называют «простыми анальгетиками». Аспирин имеет ряд преимуществ перед другими НПВС: не вызывает дистрофий, лейкопении, задержки жидкости (благоприятен в условиях недостаточности кровообращения).

Обладает умеренным антигиперлипидным и гипогликемизирующим эффектом. В отдельных случаях нашел применение при СКВ и системной склеродермии. Иногда можно сочетать с противоревматическими средствами других групп (препараты золота, хинолоны, парацетамол). Вместе с тем, следует подчеркнуть, что сочетание аспирина с другими НПВС (да и вообще сочетание нескольких НПВС между собой), хотя иногда и оказывается более эффективным, чем монотерапия, но, как правило, чаще вызывает токсическое, особенно ulcerогенное, действие с риском кровотечений и угрозой жизни. Для сочетания аспирин-ибупрофен отмечено снижение противовоспалительного эффекта. Комбинируя аспирин с другими НПВС, нужно тщательно титровать дозы.

Важным свойством аспирина является **выраженный антиагрегантный эффект** с улучшением реологических свойств крови и снижением риска тромбозов. После всасывания аспирин контактирует с тромбоцитами в сосудах брыжейки, необратимо подавляя активность тромбоксана A_2 -простагландина, вызывающего агрегацию тромбоцитов (остальные НПВС действуют здесь обратимо и значительно слабее). Этого оказывается достаточно для клинического эффекта (при ИБС), хотя после метаболизма аспирина в печени антиагрегантные свойства исчезают. Эффект проявляется даже при очень низких дозах (30-60 мг в сутки) — при этом селективно блокируется ЦОГ-1, но чаще с этой целью используют 125-250 мг ежедневно или через день (либо в первый день — 250-500 мг, в последующие — по 125). Высокие дозы преимущества не имеют (кроме случаев ишемического инсульта); по ряду данных, они даже могут блокировать (правда, обратимо) синтез антиагреганта простациклина (простагландин I) сосудистой стенки. На венозные тромбозы аспирин влияет мало. Показано, что антиагрегантные дозы аспирина не повышают риск церебральных геморрагических осложнений. Еще раз напомним, что **антиагрегантный эффект аспирина ослабляется ибупрофеном**.

Из побочных эффектов наиболее выражен ulcerогенный (см. выше), причем риск от «кардиоаспирина», используемого при ИБС, в целом не ниже, чем от обычного. Кроме того, аспирин может вызвать головокружения, нарушения зрения, слуха (при длительном применении — консультации соответствующих специалистов). Другие побочные эффекты (влияние на почки, легкие) — общие с другими НПВС. При сочетании аспирина с парацетамолом выше риск нефротоксичности. У больных подагрой в начале лечения аспирин может повысить уровень уратов в крови. Обостряя течение бронхиальной астмы, вызывает еще полипоз носа, что в сочетании с непереносимостью препарата носит название «аспириновой триады» (синдром Фернан-Видаля). У детей на фоне вирусной инфекции (грипп, корь, ветряная оспа) аспирин может вызвать синдром Рея (Рейе) — сочетание признаков энцефалопатии и поражения печени (повреждение мембран митохондрий, нарушение окисления жирных кислот) с высокой летальностью, поэтому у детей до 12 лет

применение препарата при вирусных инфекциях сейчас не рекомендуется. Непереносимость аспирина — противопоказание к применению всех НПВС.

К дисацилированным и лишенным антиагрегантного действия салицилатам относятся *месалазин*, *салсалат*. Препараты проявляют примерно в 25-50 раз меньшую, чем аспирин, антипростагландиновую активность, но при ревматоидном артрите по эффекту ему не уступают, демонстрируя умеренное иммунодепрессивное действие. Используются и в терапии неспецифического язвенного колита (традиционно применяемый *сульфасалазин* более токсичен). Действуют дольше аспирина — возможно введение 2 раза в сутки. Могут давать преходящий ототоксический эффект. Сульфасалазин, в свою очередь, нашел применение при ревматоидном артрите как базисный препарат (см. далее). По эффективности не уступает препаратам золота, но значительно менее токсичен.

Другие препараты в нашей стране используют реже, хотя некоторые из них обладают дополнительными позитивными эффектами либо сниженным токсическим потенциалом.

Напроксен — имеет определенное структурное сходство с диклофенаком, обычно (но не всегда) несколько менее эффективен, но тоже относительно малотоксичен (в отношении почек). Полностью всасывается, содержит только активный d-изомер. Обладает небольшим антиагрегантным эффектом. Обычно используют в дозе 1 г в сутки (в 1 или 2 приема), в последнее время — до 1,5 г; у детей — 2,5-5 мг/кг. *Пироксикам* — обладает мощным и длительным действием — достаточно вводить 20 мг однократно. Вместе с тем наряду с аспирином и аэпропазоном является наиболее ulcerогенным препаратом, часто вызывает кровотечения, поэтому особой популярности не снискал. Комитет по безопасности лекарств Великобритании относит его (наряду с индометацином) к наиболее токсичным для ЖКТ препаратам.

В то же время другое производное оксикамов — препарат *мелоксикам* (мовалис, мелокс), **напротив, оказался относительно селективным блокатором токсичной ЦОГ-2** (даже в сравнении с диклофенаком, который сам в 220 раз более селективен в действии на этот фермент, чем аспирин), в связи с чем в первых клинических исследованиях выявил существенно меньший ulcerогенный эффект. Вместе с тем, при повышении дозы мелоксикама (с 7,5 мг — не всегда эффективной — до 15 мг в сутки) ulcerогенность его не очень отличается от «неселективных» препаратов.

К другим селективным ингибиторам ЦОГ-2 относят *нимезулид* (нимесил, найз — таб. по 100 мг 2 раза в день). Помимо низкого ulcerогенного потенциала, меньше токсическое влияние на почки, бронхи. В то же время появились данные о гепатотоксическом потенциале нимезулида.

Высокой специфичностью в отношении ЦОГ-2 обладает представитель группы коксибов *целекоксиб* — исключительно безопасен в отношении ЖКТ, почек, печени, высокоактивен. Вместе с тем у ряда других пред-

ставителей этой группы выявлена способность провоцировать тромбозы (видимо, за счет снижения синтеза простациклина — Pgl), в связи с чем они исключены из практики, а в аннотацию на целекоксиб введены специальные предупреждения о риске использования у больных ИБС. Целекоксиб, кроме того, опасен у больных с непереносимостью сульфаниламидов.

Индометацин — в основном сохранил значение при обострении подагры. Применяют в дозах 75–150 мг в сутки. Как уже упоминалось, все побочные эффекты НПВС (ЖКТ, кровь, дистрофии) выражены у него в высокой степени, сильнее других задерживает жидкость, усиливая действие АДГ.

Следует еще раз подчеркнуть, что отдельные НПВС отличаются не столько по эффективности, сколько по токсическому потенциалу. При этом повышение (даже удвоение) дозы ведет лишь к небольшому усилению активности при значительном повышении риска осложнений.

Помимо противовоспалительного, НПВС оказывают жаропонижающий и анальгетический эффекты, хотя большинство упомянутых препаратов с этой целью используются редко (практически — в основном аспирин). При этом селективные ингибиторы ЦОГ-2 обладают обычно меньшим анальгетическим эффектом.

Более часто как жаропонижающее используют *ацетаминофен (парацетамол)*, у детей — в сочетании с физическим охлаждением. Препарат (селективный блокатор ЦОГ-3, которая при воспалительных процессах активируется ИЛ-1, устанавливая более высокий уровень температурного гомостаза — гипертермию) подавляет выработку простагландинов в продолговатом мозге, где расположен центр терморегуляции. Малотоксичен, хотя в высоких дозах (несколько граммов) вызывает метгемоглобинемию, а также поражение печени за счет образования токсичного метаболита, (летальный синтез), выводящего глутатион. Антидот в этой ситуации — *ацетилцистеин*. Распространены комбинации ацетаминофена с кофеином, аспирином, кодеином (цитрамон, солпадеин), которые дают и анальгетическое действие. Собственная анальгетическая активность парацетамола невысока — нередко его называют «простым анальгетиком», лучше действует парентеральная форма. Правда, появились данные о целесообразности его длительного использования при остеоартрозе.

У некоторых больных после операции под общим наркозом возникает *злокачественная гипертермия* — редкая патология, связанная с мембранными дефектами и нарушением депонирования кальция. При этом НПВС не помогают. Используют препарат *дантролен* (сходный структурно с фениитоином), который блокирует выход кальция из микросом — в России не зарегистрирован.

Высокий анальгетический эффект отмечают у *кетопрофена* — у ряда больных в послеоперационном периоде не уступает опиоидам, имеется форма для парентерального введения, возможна «ступенчатая» терапия. Несколько позднее появился препарат *кеторолак-траметамол* (торадол,

кстрадол) — по мощности близок к опиоидам, но без свойственных им побочных эффектов (зависимость). 30 мг кеторолака эквивалентны 10 мг морфина. Выпускается в ампулах и таблетках. Обладает антиагрегантными свойствами, способен вызывать кровоточивость. **По ulcerогенному эффекту значительно (в 5-10 раз) опаснее других НПВС.** Непосредственно во время оперативного вмешательства, а также при остром инфаркте миокарда или для обезболивания родов применять нельзя из-за риска кровотечения. Имеет ряд других побочных эффектов (влияние на печень, ЦНС, дыхательный центр), способных ухудшить прогноз в этой ситуации. *Лорноксикам* (ксефокам) также в основном оказывает противоболевой эффект.

В нашей стране продолжает применяться *метамизол* (это международное название всем известного анальгина) — препарат с анальгезирующим, жаропонижающим и небольшим спазмолитическим действием, применение которого в мире из-за токсических свойств (кровь, почки) ограничено. При почечной колике, в частности, снижает образование мочи в связи с торможением синтеза почечных простагландинов. За счет комбинации анальгина со спазмолитиками получены препараты *баралгин*, *триган* с более мощным обезболивающим действием — эффективны при болях за счет спазма. *Амидопирин* и содержащие его препараты (типа *реопирина*) использоваться не должны из-за потенциальных онкогенных свойств.

Для вспомогательного анальгезирующего действия у ревматологических больных используют кальцитонин, антидепрессанты, хондропротекторы (см. далее).

Глюкокортикостероиды (ГКС)

Значение этой группы препаратов в медицине, в том числе в ревматологии, трудно переоценить. Связываясь с внутриклеточными рецепторами, ГКС ведут к синтезу ряда регуляторных белков, в том числе липокортина, способного блокировать активность фосфолипазы А, **снижают отщепление арахидоновой кислоты от фосфолипидов**, и тем самым — количество субстрата, из которого образуются как простагландины, так и лейкотриены. Гормон-рецепторные комплексы тормозят транскрипцию «воспалительных» генов.

В последнее время говорят о способности ГКС селективно подавлять экспрессию ЦОГ, причем именно второго (индуцибельного) подтипа (ЦОГ-2), что сходно с механизмом действия ряда современных НПВС.

Противовоспалительный эффект связан также с мощным **мембраностабилизирующим действием**, что ведет к снижению экссудации. Под влиянием ГКС стабилизируются мембраны тучных клеток, снижается высвобождение биологически активных веществ (гистамин, серотонин, ацетилхолин и др.) — медиаторов воспаления. Снижается активность фибробластов, продукция ими коллагена.

ГКС в ревматологии используют при острых воспалительных процессах в суставах (в том числе — локально), а также при большинстве

аутоиммунных системных заболеваний соединительной ткани; (а также в пульмонологии, аллергологии, нефрологии, гематологии, интенсивной терапии и т. д.). В последние годы длительное введение малых доз ГКС (5-10 мг внутрь) стали использовать и при РА (у многих больных РА — скрытая надпочечниковая недостаточность), что позволяет существенно замедлить прогрессирование заболевания и не вызывает большинства нежелательных эффектов ГКС (хотя данные и неоднозначны — эффект длится не более полугода, переломы и кровотечения как осложнения встречаются чаще). Традиционно же ГКС при РА, ювенильном РА, спондилоартрозах использовали при неэффективности НПВС либо при внесуставной локализации поражений (ЦНС, глаз). При системной склеродермии, остеоартрозах ГКС применяют ограниченно.

Главным механизмом иммуносупрессивного эффекта ГКС считают блокаду действия ряда провоспалительных цитокинов, в частности, интерлейкинов (ИЛ-2, -6, -8, γ -интерферона), обуславливающих взаимодействие макрофагов, Т- и В-лимфоцитов. Имеются данные, что деструкция суставной поверхности при ревматоидном артрите (РА) тоже связана с активностью ИЛ-6 (сходного по структуре с С-реактивным белком, продуцируемым клетками печени) — еще одна причина эффективности ГКС в данной ситуации. ГКС усиливают процессы апоптоза Т- и В-лимфоцитов, а также стимулируют противовоспалительные влияния (ИЛ-4, ИЛ-10).

Отдельные препараты ГКС по действию в принципиальном плане сходны между собой, отличаясь по мощности, продолжительности противовоспалительного эффекта, выраженности минералкортикоидного действия и степени подавления в организме собственной «оси» гипофиз-надпочечники. Правда, мощность препаратов в клинике имеет ограниченное значение, поскольку содержание их в таблетках подобрано так, чтоб по силе действия они были одинаковы и возможен был принцип замены «таблетка на таблетку», например — преднизолон — 5 мг, дексаметазон — 0,75 мг.

Исходя из этих критериев, ГКС удобно разделить на 3 подгруппы:

Гидрокортизон и кортизон — препараты короткого действия (активны 7-8 часов), небольшой мощности (суточные дозы — десятки или сотни мг), с соотношением глюко- и минералкортикоидной активности примерно 1:1 и, наконец, со сравнительно небольшим угнетением «оси» гипофиз-надпочечники.

Преднизолон, метилпреднизолон — длительность действия порядка суток, мощнее первой группы: суточные дозы обычно — миллиграммы или десятки мг, минералкортикоидный эффект выражен в 4-5 раз слабее, чем глюкокортикоидный (соответственно, меньше задержка в организме натрия) и во столько же раз, в сравнении с предыдущей подгруппой, сильнее выражен угнетающий эффект на гипофизарно-надпочечниковую «ось».

Дексаметазон, бетаметазон — длительность эффекта несколько дней, суточные дозы — доли мг или миллиграммы, минералкортикоидный эффект

отсутствует, торможение «оси» — примерно в 40 раз сильнее, чем у первой подгруппы. Популярный препарат *триамсинолон* по ряду параметров относится ко 2-й, по ряду — к 3-й подгруппе.

Гидрокортизон (кортизол) действует быстрее других препаратов, в том числе при внутривенном введении, поэтому **широко используется для экстренной помощи** (анафилактический шок, астматический статус, острая надпочечниковая недостаточность и т. п.). В последние годы показано, что применение именно гидрокортизона (300 мг в сутки) снижает летальность при сепсисе и септическом шоке.

В ревматологии чаще использовали **сусуспензию препарата для внутрисуставных инъекций при РА, остеоартрозах** — в крупные суставы — до 5 мл, в мелкие — около 0,5 мл — не чаще, чем раз в 3-4 недели. Сейчас в полость суставов чаще вводят *триамсинолон* длительного действия (*кеналог*) по 4-20 мг. Эффект — от нескольких недель до 1-2 лет (при ювенильном РА). Существует опасность инфицирования суставов, возникновения дегенерации и асептического некроза костной ткани. Следует исключить наличие инфекции в суставе (характер выпота!), обеспечить покой после инъекции. В один и тот же сустав больше 3 инъекций в год не вводят. Примерно те же правила для локального введения других ГКС (но с разницей в частоте введения — обычно реже). *Кортизон* сейчас используют ограниченно (в основном для заместительной терапии) в связи с невысокой активностью и значительным числом побочных эффектов, в частности, тератогенностью («заячья губа», «волчья пасть», некоторые другие дефекты).

Эталонный препарат средней продолжительности действия — *преднизолон* — полусинтетический фторсодержащий ГКС.

Как ГКС в 4 раза активнее гидрокортизона, а минералкортикоидные эффекты выражены слабее. Как и другие полусинтетики, меньше связывается с белками плазмы, лучше поступает в ткани, проявляя большую активность. Препарат находит широкое применение, в том числе в ревматологии. Его дозы являются ориентиром в «гормонозависимости» больных. При этом **статистически «средними» дозами у взрослых считают 10-30 мг в сутки**, высокими — до 100 мг, низкими — порядка 7,5 мг (о применении таких доз при РА уже упомянуто). У детей средней суточной дозой считают 1 мг/кг. Повышаются дозы при обострении воспалительного или аутоиммунного процесса (в том числе на фоне попытки отмены), при диспротеинемиях, в частности, на фоне повышения уровня фракции β_2 -глобулинов, в которую входит белок транскортин, специфически связывающий ГКС, на фоне стресса — травмы, операции, роды. Для последнего случая стоит отметить, что преднизолон не проникает в материнское молоко и не оказывает тератогенного действия. Антенатальное введение ГКС снижает выраженность респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных, стимулируя синтез сурфактанта. При дерматомиозите, полимиозите, ревматической полимиалгии дозу преднизолона приходится повышать при наличии признаков артериита.

Альтернативой повышения дозы при этом может служить подключение цитостатиков в обычных дозах (метотрексат — 0,75 мг/кг 1 раз в неделю; азатиоприн 2,5 мг/кг в день). При ревматической хорее ГКС (как и салицилаты) неэффективны.

Метилпреднизолон (метипред, медрол) — считается несколько менее токсичным (слабее минералкортикоидное действие); используется примерно в тех же дозах, что и преднизолон, в том числе как суспензия (40 мг/мл) для внутрисуставного введения. Особым вариантом является его использование в сверхвысоких дозах (пульс-терапия — выше 250 мг в сутки) в случае неконтролируемого течения системных заболеваний соединительной ткани (прогрессирование поражения почек, глаз и т. д.). При этом метилпреднизолон вводят внутривенно капельно до 3000 мг в сутки. В капельнице также — 100 мл физраствора и 5-10 тыс. ЕД гепарина. У пожилых больных метилпреднизолон используют по 250-500 мг в день 4-10 дней.

На фоне проведения пульс-терапии возможны повышение или падение АД, некупирующаяся икота, судороги, диссеминация инфекций. В связи с возможными электролитными нарушениями, способными привести к внезапной смерти, на фоне пульс-терапии нельзя применять мощные диуретики. Эффективной и несколько менее опасной может быть «мини-пульс-терапия» — введение 100-200 мг препарата в течение 2-5 дней с последующим переходом на обычные дозы. К сожалению, эффект от пульс-терапии держится не очень долго — порядка 2-3 месяцев.

Триамсинолон — несколько активнее преднизолона, дольше действует (часто рассматривают как препарат длительного действия), практически отсутствует минералкортикоидный эффект, но особых преимуществ не имеет, в том числе с точки зрения токсичности (миопатии — см. далее, стрии, гирсутизм).

Препараты длительного действия (продолжительность эффекта более суток, иногда — несколько дней) — **дексаметазон, бетаметазон**, пролонгированные формы триамсинолона (кеналог и др.). Минералкортикоидным эффектом практически не обладают. В ряде случаев действуют более мощно, чем преднизолон, чаще используются для длительной поддерживающей терапии либо по специальным показаниям (диагностические тесты). Дexamетазон сейчас, наряду с преднизолоном, является широко используемым препаратом, в том числе и для пульс-терапии. Специфически показан для борьбы с некоторыми вариантами отека мозга (в частности, вазогенным на фоне бактериального менингита — при этом важно ввести его до начала антибиотикотерапии), оказывает мощное противорвотное действие, стимулирует развитие сурфактанта у новорожденных. Бетаметазон в виде двух солей (дипроспан) сочетает довольно быстрое начало действия с длительным эффектом. Меньше, чем у других ГКС, риск повышения внутриглазного давления.

ГКС принято вводить в «суточном» ритме, соответствующем характеру выделения эндогенных гормонов: основную дозу — в утренние часы, осталь-

ное — в первой половине дня. Четких доказательств преимущества именно такого ритма в мировой литературе не приводится, но синдром отмены (см. ниже) этот метод значительно смягчает. Суждение об эффективности ГКС основывается на нормализации клинических либо параклинических сдвигов, характерных для той или иной патологии. Выбор их может быть основан на фармакологическом анамнезе (используют ранее эффективный препарат), на оценке индивидуальной реакции.

Принимая решение о назначении ГКС, следует учитывать токсический потенциал препаратов, помня, что число нежелательных эффектов ГКС весьма велико, а именно:

Влияние на психику:

Обычно — **эйфория**, возбуждение, вплоть до «преднизолоновых психозов», что ведет к недооценке тяжести своего состояния. Реже — у пожилых — наблюдается депрессивный синдром, который могут усиливать транквилизаторы, сердечные гликозиды. Наблюдают расстройства внимания и памяти, вплоть до слабоумия (возможно, за счет влияния на гиппокамп, где рецепторы к ГКС выявлены в значительном количестве — имеется даже гипотеза, что старческое слабоумие связано с эндогенной возрастной гиперсекрецией ГКС).

Влияние практически на все виды обмена веществ:

ГКС усиливают катаболизм белка в большинстве органов и тканей. При этом может возникнуть атрофия кожи, **миопатия**, мышечная слабость, дистрофия миокарда (при ревматизме это может вести к прогрессированию сердечной недостаточности). **Наиболее выражено катаболическое действие у триамсинолона**, поэтому у больных дерматомиозитом его применение противопоказано. Триамсинолон чаще вызывает и поражения кожи (стрии). **Нарушается заживление ран, язв. В желудке, в частности, это ведет к возникновению эрозий** (особенно при одновременном использовании НПВС) или обострению язвенной болезни. При этом язва большая, безболевая, высок риск язвенного кровотечения. Необходим контроль крови, регулярный анализ кала на скрытую кровь; риск ниже при сочетанном применении антацидов, ИПП.

Угнетение синтеза белка лимфоидной ткани (наряду с прямым иммуносупрессивным действием) ведет к хорошо известному **обострению инфекций** (как бактериальных, так и вирусных), легкому возникновению гнойных деструктивных процессов. При этом клиника стертая, возникают трудности диагностики, несвоевременность и неадекватность лечения. Поэтому введение гормонов, особенно в высоких дозах, часто требует «прикрытия» антибактериальными средствами. Особенно это надо учитывать у больных туберкулезом, где возможна генерализация процесса.

В печени ГКС синтез белка усиливают, являются **индукторами микросомальных ферментов**, что может менять фармакокинетику других препаратов (антикоагулянты). В то же время эффект самих ГКС могут снижать

другие индукторы (фенобарбитал, дифенин), а повышать — ингибиторы ферментов (эритромицин, салицилаты).

Существенны нарушения минерального обмена, которые в целом сводятся к задержке натрия и воды и усилению выведения калия и кальция. Задержка натрия и воды (выражена у ГКС 1-2 подгруппы, см. выше) ведет к увеличению ОЦП, дополнительной нагрузке на сердце и способствует повышению АД. Особенно выраженной эта ятрогенная гипертензия может быть при почечной форме системной склеродермии (в связи с чем ГКС здесь, как правило, не показаны). В то же время при СКВ, гломерулонефрите, узелковом периартериите под влиянием ГКС АД может снизиться (за счет позитивного действия на почки). Вариабельность результатов связана с тем, что репаративные процессы (под влиянием ГКС) могут вторично вести к сужению сосудов с нарушением трофики тканей. В этих случаях требуется снизить дозу, подключить цитостатики.

Выведение калия (с признаками гипокалиемии и гипокалигистии) более выражено при совместном применении ГКС с тиазидовыми или петлевыми диуретиками и (или) сердечными гликозидами. Способствует возникновению аритмий, мышечной слабости. Купируется введением препаратов калия, калийсберегающих диуретиков.

Выведение кальция способствует возникновению «стероидного» остеопороза (в 30-50% случаев), особенно у пожилых больных, поскольку после 40 лет костная масса спонтанно снижается на 1% в год (у женщин в менопаузе — на 3-5%), при этом остеопоротический эффект оказывают даже низкие дозы ГКС. Остеопорозу способствуют и дистрофические изменения белкового матрикса кости. У детей задерживается формирование скелета, у пожилых лиц — повышается риск патологических переломов (чаще — компрессионные переломы губчатых костей тел позвонков, реже, но опаснее с точки зрения последствий — шейки бедра). Может возникнуть асептический некроз головки бедренной кости. Возникновение или изменение характера болевых ощущений в костях при лечении ГКС может быть сигналом развития остеопороза. Следует отметить, что ревматические поражения суставов (особенно ревматоидный артрит) сами по себе обычно осложняются остеопорозом.

В качестве базисной профилактики (и терапии) остеопороза, в том числе стероидного (хотя следует четко представлять, что 85% случаев остеопороза — это менопаузальный и сенильный), больные должны регулярно заниматься физическими упражнениями, получать достаточное количество кальция (не менее 1 г в день, в вечерние часы, лица старше 65 лет и женщины в постменопаузе — 1,5 г). У нас обычно применяют карбонат кальция, оказывающий дополнительное антацидное действие. При этом смягчаются и другие проявления «кальций-дефицитных» заболеваний, в частности, процессы кальцификации атеросклеротических бляшек. Нужно ограничить алюминийсодержащие антациды, которые связывая фосфаты, нарушают образование фосфата кальция. Следует отказаться от курения,

приема алкоголя, чаще бывать на солнце. Витамин D (стероид — регулятор кальциевого гомеостаза) вводят из расчета 600-800 ЕД в день (возможно введение 100000 ЕД 1 раз в 3 месяца). К сожалению *кальцитриол* (его активная форма) имеет довольно малую терапевтическую широту (0,5 мкг в сутки в 2 приема). Препарат *аквадетрим* представляет водорастворимую форму витамина D. Базисная терапия кальцием и витамином D ведет к коррекции вторичного гиперпаратиреоза у пожилых больных. Имеются комплексные препараты кальция и витамина D.

Фториды (препараты *оссин*, *корберон*, содержащие фторид натрия, тридин — содержит фтор и кальций) способствуют активации остеобластов.

Важную роль играют препараты, снижающие активность остеокластов:

Тирокальцитонин — вводят по 100-200 МЕ в день курсами по 2-4 недели парентерально или интраназально. При длительном введении к нему вырабатываются антитела, снижающие активность, а также компенсаторно усиливается выработка паратгормона, вымывающего кальций из костей. Есть данные, что применение низких доз (50 МЕ 5 раз в неделю интраназально) позволяет препарату длительно сохранять активность — видимо, не происходит насыщения кальцитониновых рецепторов остеобластов. Снижает болевые ощущения в костях.

Бифосфонаты структурно сходны с пирофосфатом — компонентом костной ткани. **Наиболее мощные ингибиторы костной резорбции.** Накапливаются в участках кости под остеокластами и ингибируют их функции, а также дифференцировку предшественников остеокластов. Изменяют проницаемость остеокластов по отношению к кальцию, блокируют фермент тирозинфосфатазу, участвующую в активации остеокластов. *Алендронат* (фосамакс) — один из первых препаратов такого рода, его принимают ежедневно. Появились препараты (*ибандронат* — бонвива, *золдронат* — зомета), которые можно вводить значительно реже. Могут раздражать желудок: при приеме внутрь следует запить стаканом воды, не ложиться.

Помимо остеопороза, перспективно их использование при болезни Педжета, которой страдает 3% людей старше 40 лет. В ее основе лежит повышенная активность как остеокластов, так и остеобластов (компрессионная нейропатия, бitemпоральное увеличение черепа, патологические переломы за счет хрупкости костной ткани, несмотря на резкую кальцификацию). Кроме того, мощные бифосфонаты используют в онкологии для борьбы с костными метастазами ряда опухолей и гиперкальциемией. В клиническую практику введены препараты стронция (стронция ранелат), которые тормозят активность остеокластов и активируют остеобласты.

Ряд препаратов флавоноидной природы, структурные аналоги гидроксиапатита, анаболические стероиды, простагландины E₂, гормон роста также могут быть полезной добавкой при остеопорозе. В постменопаузе

полезны эстрогены, но через 5 лет после менопаузы эффект утрачивается, повышают риск карциномы эндометрия.

ГКС обладают контринсулярным действием — у больных латентным диабетом уровень сахара в крови может повыситься. У многих больных, однако, это начальное повышение не прогрессирует и продолжение терапии гормонами вполне возможно. При некоторых вариантах инсулиннезависимого сахарного диабета, например, связанного с высоким титром контринсулярных антител, иммунодепрессивное действие ГКС может способствовать снижению гликемии.

Известно влияние ГКС на перераспределение жира, в связи с чем больные приобретают **специфический «кушингоидный» облик** (лунообразное лицо, отложение жира на животе, спине, бедрах, где ГКС вызывают липогенез — в тканях конечностей они вызывают липолиз). К тому же препараты повышают аппетит, что тоже способствует ожирению. Особенно неприятны эти изменения внешности для молодых больных, которым следует подчеркнуть возможность их обратимости.

К редким, но опасным осложнениям терапии гормонами относятся, помимо язвы, **глаукома, задняя катаракта и острый панкреатит**. Снижая уровень лимфоцитов, эозинофилов, моноцитов, ГКС в то же время повышают число нейтрофилов в периферической крови, что следует учитывать при оценке результатов анализов. Вызывая лимфопению, ГКС в то же время усиливают эритро- и тромбоцитопоз, могут повышать свертывание крови (тромбоэмболии). При проведении пульс-терапии описаны коллапс, судороги, миалгии, тяжелая икота, желудочные кровотечения, внезапная смерть больных (см. выше).

Своеобразным осложнением является «синдром отмены» ГКС, связанный с тем, что **вводимые экзогенно препараты подавляют по принципу «обратной связи» выработку кортикотропина** в передней доле гипофиза (а возможно и релизинг-факторов) и вследствие этого — выработку собственных ГКС надпочечниками больного. Наиболее выражен этот синдром после отмены фторированных ГКС, особенно — дексаметазона. Невысокие дозы (до 5 мг преднизолона, 20 мг гидрокортизона) синдрома отмены обычно не дают. После коротких курсов ГКС он обычно также не выражен (после 4-5 дней приема функция надпочечников полностью восстанавливается через 24-96 часов); мягче проявляется он и у больных ревматизмом. **Быстрая же отмена ГКС после их длительного приема (2-3 недели и более) может вызвать симптоматику острой надпочечниковой недостаточности (гипотония, головная боль, миалгия, депрессия, анорексия).** Полное восстановление активности надпочечников происходит через несколько месяцев. **Частым проявлением синдрома отмены является обострение заболевания, по поводу которого гормоны используются** (например, при бронхиальной астме — возникновение астматического статуса). Если больной длительно получал ГКС, то даже после их отмены впоследствии может понадобиться дополнительное их введение в стрессовых ситуациях. Поэтому дозы ГКС, как правило,

снижают постепенно (например, преднизолон, в зависимости от дозы, реакции больного — на 5–1 мг в неделю). Для преднизолона используют «альтернирующий» ритм: постепенно переходят к введению двойной дозы препарата через день. Видимо, перерывы способствуют восстановлению функции собственных надпочечников.

Физиологический стимулятор надпочечников — *кортикотропин* — иногда используют вместо ГКС, но в последние годы его эффективность в этом плане считается сомнительной. Кроме того, являясь белком, он может вызывать аллергию. Вместе с тем по ряду параметров выгодно отличается от ГКС: не замедляет рост у детей, меньше риск избыточного эффекта (функция надпочечников усиливается не более, чем в 4 раза), остеопороза, атрофий мышц. Правда, несколько чаще вызывает гипертензию. Фрагмент кортикотропина — *синактен* — менее аллергогенен. В целом применять кортикотропин вместо ГКС нерационально.

Базисные противовоспалительные средства

Базисные противовоспалительные препараты — в отличие от НПВС не просто облегчают симптоматику, но могут благоприятно модифицировать характер течения заболевания. Используются в основном при РА, причем, по современным представлениям, базисная терапия должна начинаться как можно раньше: при наличии факторов неблагоприятного прогноза (см. ниже) — цитостатиками, при неосложненном РА — более мягкими хинолоновыми препаратами, сульфасалазином.

Цитостатики

Основное применение находят в онкологии, поскольку подавляют рост быстро размножающихся клеток опухолей. Этот же эффект они проявляют в отношении иммунокомпетентных клеток.

К наиболее широко применяемым, в связи с эффективностью и низкой токсичностью, относится метотрексат (аметоптерин) — антиметаболит фолиевой кислоты, блокатор дигидрофолатредуктазы (ДФР), а также ряда «дистальных» фолатзависимых ферментов, участвующих в синтезе ДНК: тимидилатсинтазы, амидазолкарбоксамидтрансформилазы и др. При этом блокада ДФР, как и антипролиферативный эффект, выявляется от высоких доз препарата, а блокада дистальных ферментов (без антипролиферативного действия) — от более низких. Метотрексат считается **препаратом выбора при РА с наличием факторов неблагоприятного прогноза** (высокие уровни СОЭ, ревматоидного фактора, поражение крупных суставов или большого их числа, внесуставные проявления, стойкость поражения, мужской пол и др.). Он высвобождает аденозин, обладающий противовоспалительной активностью. Его **вводят внутрь в дозе 5–15 мг 1 раз в неделю**, при необходимости сочетая с ГКС. В средней дозе (около 10 мг) вызывает клиническое улучшение более, чем у 70% больных РА, в 30% случаев позволяет прекратить прием стероидов. Иногда практикуется болюсное внутривенное введение (40 мг 1 раз в неделю

4-8 недель) — может дать эффект без тяжелых токсических реакций; описано внутрисуставное введение у больных с синовитом, резистентных к ГКС. В сравнении с азатиоприном, ранее применявшимся наиболее широко, метотрексат в 2 раза эффективнее и в 1,5 раза реже дает нежелательные эффекты. Показано, что сам метотрексат подавляет активность цитокинов (лейкотриены, интерлейкины) и усиливает синтез их ингибиторов, а его метаболиты — эффективно подавляют активность металлопротеиназ (стромелизин) и коллагеназы, играющих роль в патогенезе разрушения суставной поверхности. Угнетая ИЛ-2, оказывает селективное действие на Т-лимфоциты; в отличие от других цитостатиков, не угнетает кроветворение.

Лефлуномид — относительно новый препарат, по мощности сравним с метотрексатом, нередко используется как его альтернатива, в частности, в случае неэффективности либо непереносимости, в более тяжелых случаях возможна комбинация этих препаратов. Активный метаболит лефлуномида тормозит пролиферацию и синтез ДНК Т-лимфоцитов, продукцию рецепторов к интерлейкину-2, тирозинкиназу и ряд других агентов, активирующих воспалительный процесс. Применяют ежедневно внутрь. Имеет много НЭ, стандартных для цитостатиков, гепатотоксичен, особенно опасен как потенциальный тератоген: на фоне его приема (и еще 2 года спустя) как женщиной так и мужчиной зачатие не допускается.

Циклофосфамид (циклофосфан — алкилирующий агент) — наиболее мощный препарат данной группы, но и весьма токсичный. Вводят ежедневно в дозе 3 мг/кг, эффект проявляется примерно через 10 дней. Может использоваться для пульс-терапии совместно с метилпреднизолоном, применяется при СКВ, дерматомиозите, васкулитах (в частности, при гранулематозе Вегенера вводят 200 мг в сутки или 400 — через день или 800 — 1 раз в неделю до общей дозы 6-8 г). Используется и локально — для внутрисуставного введения. Дольше 3 месяцев вводить нельзя из-за тяжелого влияния на гонады.

Азатиоприн (имуран) — сейчас используется ограниченно. Вводят примерно по 100-200 мг в сутки; часто — в сочетании с преднизолоном (при васкулитах). Эффект наступает через 20-60 дней. Выгодно использовать для поддерживающей терапии при люпус-нефрите: не дает опухолей мочевого пузыря, преждевременной менопаузы.

Циклоспорин (сандимун — циклический полипептид, состоящий из 11 аминокислот) — блокатор кальциневрина, участвующего в передаче сигнала от Т-лимфоцитов, а также *микофенолат* чаще используют в сочетании с ГКС для подавления реакций отторжения. Циклоспорин может повышать АД, вызывать азотемию, поражение печени, взаимодействует с большим числом препаратов. Дорогостоящие лекарства. Чаще всего эти препараты используются при РА наряду с классическими базисными (пока не разовьется действие последних).

Цитостатики весьма токсичны, причем токсичность связана с основным эффектом — подавлением роста быстро размножающихся клеток (крови, покровного эпителия). Выявляется лейко-, тромбоцитопения, анемия. Контроль крови при лечении цитостатиками должен проводиться не реже 1 раза в месяц. Гемотоксичность препаратов можно снизить сопутствующим введением малых доз преднизолона. Диспепсические (тошнота, рвота, понос) и дизурические расстройства (вплоть до геморрагического цистита под влиянием циклофосфана — для профилактики используют препарат *уromитексан* — мочегонное и обильное питье) отражают соответственно повреждения эндотелия пищеварительного канала и мочевых путей. Подавляется размножение половых клеток, отсюда — нарушения сперматогенеза, менструальные расстройства.

В связи с подавлением иммунных реакций облегчается возникновение и обострение инфекций. При этом азатиоприн, подавляющий преимущественно активность Т-лимфоцитов, ведет к обострению вирусных инфекций, туберкулеза, бруцеллеза, а циклофосфамид, действующий больше на В-лимфоциты, ведет к обострению бактериальных поражений. Учитывая, что Т-системы контролируют опухолевый иммунитет (а также трансплантационный, реакции замедленного типа, процессы старения, лекарственную иммунопатологию; В-лимфоциты — реакции немедленно-го типа), иммунодепрессанты могут индуцировать развитие опухолей (это не отмечено для метотрексата). У них обнаружен тератогенный эффект (кроме азатиоприна).

Как уже упоминалось, метотрексат — относительно малотоксичный препарат. Вместе с тем, помимо общих для цитостатиков побочных эффектов, может быть гепатотоксичен, что потенцируется алкоголем (в период лечения последний должен быть исключен). Способен провоцировать пневмонии, бронхоспазм, легочный фиброз (при повторном применении, как правило, в качестве корректора используют фолиевую кислоту (лейковорин) — может, правда, вызвать обострение ревматического процесса). Возможны реакции фотосенсибилизации. Потенциальный тератоген — на фоне его приема необходима надежная контрацепция. Дает нейротоксические осложнения за счет накопления аденозина (устраиваются *эуфиллином*). Гепатотоксичность метотрексата снижается при комбинации с хинолонами (*плаквенил*), а гемотоксичность — с сульфасалазином либо циклоспорином. При комбинации с НПВС токсические реакции возникают чаще (в день приема метотрексата НПВС рекомендуется заменить низкой дозой ГКС). Отмена метотрексата может привести к обострению на 3-4 неделе. Принимать его лучше на ночь.

Большим достижением ревматологии является внедрение в клиническую практику базисных препаратов на основе моноклональных антител к цитокинам, в частности — фактору некроза опухолей (ФНО- α). Препарат инфликсимаб (ремикейд) может дать эффект, в частности, при РА, в случаях неэффективности другой фармакотерапии. Вводят внутривенно: 3 инъек-

ции по 5-10 мг в первые полтора месяца лечения, затем — по одной через 2 месяца, что обеспечивает длительную ремиссию у большинства больных. До начала инфузии **вводят антигистаминные препараты**, ацетаминофен, наготове должны быть препараты для купирования тяжелых анафилактических реакций. Осложнения (обострение инфекций) встречаются редко. **Следует использовать надежную контрацепцию.** Изучаются возможности применения препарата и при других аутоиммунных заболеваниях. Начали использовать при РА, тяжелых формах СКВ, полимиозите, синдроме Шегрена *ритуксимаб (мабтера)* — моноклональные антитела к некоторым антигенам В-лимфоцитов (нарушается В-клеточная стимуляция Т-лимфоцитов), применяющийся также в онкологии.

Следует отметить достаточно высокую стоимость инфликсимаба и ритуксимаба.

Хинолоны. Одна из наименее токсичных групп препаратов. Основным у хинолонов является противомаларийное действие (эффективно убивают плазмодиев). В механизме антиревматического действия играет роль подавление «представления» антигенов и аутоантигенов (за счет накопления препаратов в цитоплазме макрофагов), мембраностабилизирующий эффект, взаимодействие с нуклеиновыми кислотами, антагонизм с интерлейкинами (в частности, предотвращение разрушения хряща ИЛ-1), снижение активности лейкотриенов (медленно реагирующей субстанции анафилаксии, биологическую активность которой определяют лейкотриены D₄, C₄, B₄), торможение антиген-индуцируемой стимуляции лимфоцитов, индукция их апоптоза, укрепление коллагеновых волокон. Отмечено также мягкое гиполипидемическое и антитромботическое действие. Усиливают действие цитостатиков, ингибируя работу насоса, вымывающего их из клеток.

Первым начали использовать *хлорохин*, но в настоящее время применяют *гидроксихлорохин (плаквенил)* в стандартной дозе 0,2 г 1 раз в день после еды, он менее токсичен, обладает большим антипротозойным и дезагрегантным действием. Увеличение дозы терапевтического эффекта заметно не усиливает, но резко увеличивает число осложнений. Эффект начинает проявляться через 1-2 месяца, полностью развивается через полгода, причем любой перерыв в лечении резко снижает его эффективность. Использование коротких курсов смысла не имеет. При РА с низкой активностью течения и отсутствии неблагоприятных прогностических факторов (внесуставные поражения, костные эрозии и др.) может быть основным препаратом, при более тяжелых вариантах входит в состав комбинаций, в частности, с метотрексатом. При СКВ собственной роли не играет, но при добавлении к основным препаратам может смягчить течение заболевания.

Хинолоны дают довольно много осложнений. К частым, но не опасным относят диспепсические реакции, лейко- и тромбоцитопению, депигментацию волос. Редкие, но опасные — повреждения зрения, причем

возможны 3 варианта: дефекты аккомодации и конвергенции, отложение в роговице (обычно преходящее), наиболее тяжелое — ретинопатия, отек соска зрительного нерва (в процессе приема препарата требуется осмотр окулистом 1 раз в 3 месяца). Возможны также поражения слуха и миопатия. При лечении хинолонами может проявиться «вторичная» неэффективность после начального позитивного эффекта.

Сульфасалазин ингибирует пролиферацию В-лимфоцитов, выделение провоспалительных цитокинов. *Тетрациклины*, в частности, *миноциклин* — используют как препараты, снижающие деструкцию коллагена за счет подавления активности коллагеназы (а доксициклин — металлопротеиназ). Эти препараты используют примерно в тех же ситуациях, что и гидроксихлорохин, в том числе в комбинации с ним и с метотрексатом.

Препараты золота считаются более активными, чем хинолоны (в случае хорошей переносимости эффективность — 70%), и сравнимыми по эффективности с метотрексатом. Длительно задерживаются в синовиальной оболочке суставов. Механизм действия, по-видимому, сходен с таковым у хинолонов, в частности, подавляют функции макрофагов. Более активными, но и более токсичными при этом являются препараты, вводимые парентерально (*ауротиомалат* — тауредон, *миокризин*). Вводят по 50 мг в неделю до общей дозы 2000 мг; при неэффективности на этой дозе введение прекращают). Лечение начинают с пробной дозы (равной половине однократной). При хорошей переносимости вводят 1 раз в неделю (6-8 месяцев), затем 1 раз в 2 недели (3-4 месяца), затем — 1 раз в 3 недели.

К сожалению, длительное лечение переносят не более 40-50% больных. Частые осложнения — аллергические кожные реакции (для смягчения — антигистаминные препараты, унитиол, иногда — ГКС). Опасные осложнения — анемия, гипотония, тромбозы. Типичным является поражение почек («золотая нефропатия» — золото связывается с клетками эпителия почек на годы), поэтому необходим периодический анализ мочи больных. Ауротерапию продолжают при уровне протеинурии не выше 0,2 г/л, микрогематурии — не более 5-10 эритроцитов в поле зрения. Меньшую токсичность, обычно лишь диспептические расстройства (но и меньшую активность, медленное наступление эффекта), проявляет *ауринафин* — препарат для введения внутрь (начинают терапию с 3 мг, доводя постепенно разовую дозу до 9 мг, вводится ежедневно). Ауринафин быстро метаболизируется в печени, с мочой почти не выделяется, поэтому риск нефротоксичности невелик. В начале лечения препаратами золота (как и другими «базисными» препаратами) у части больных воспалительный процесс может обостряться. В последнюю редакцию рекомендаций американской коллегии ревматологов по лечению РА препараты золота не вошли.

D-пеницилламин (диметилцистеин, купренил) — комплексообразующий препарат; в настоящее время как базисное противоревматическое средство используется ограниченно — при неэффективности других пре-

паратов. Считают, что, связывая медь, он активирует коллагеназу, снижает процессы склерозирования (латирогенный эффект). Применяется в основном для лечения кожной формы системной склеродермии (вместе с антикальциевыми препаратами и ИАПФ) и при болезни Вильсона-Коновалова. Препарат достаточно токсичен, может вызвать аллергию, аутоиммунные реакции типа синдрома Гудпасчера, поражает печень, обнаруживает «вторичную неэффективность». Почти у половины больных лечение приходится прекращать. Пиридоксин (витамин B₆) несколько снижает его токсичность.

При **остеоартрозе** (продукты возрастной дегградации суставного хряща вызывают воспалительный процесс) в качестве дополнительных средств (**основа лечения — физические упражнения, снижение массы тела, для купирования болей — парацетамол либо НПВС местно или системно**) применяют «хондропротекторы» — препараты на основе хондроитин-сульфата и глюкозамина, улучшающие выработку протеогликанов и репарацию суставного хряща, природными компонентами которого они являются. Их вводят только вне обострения, в течение нескольких месяцев. Эффект наступает медленно, не всеми признается, хотя у ряда больных может сохраняться довольно долго после прекращения лечения. Есть данные о снижении потребности в НПВС. *Артепарон* при этом — базисный хондропротектор. Вводят по 10-15 инъекций на курс (внутримышечно или в полость сустава), курсы повторяют через 3 месяца в течение нескольких лет. Повышает риск кровотечений, нельзя применять беременным, детям, после перенесенного инсульта, может усилить остеопороз. Появились хондропротекторы для перорального применения (*структум, хондроксид* — используется также местно, *артра, дона* и др.). Их эффект усиливают препараты, улучшающие микроциркуляцию (типа пентоксифиллина). Новые препараты этой группы — *ниасклин* (получен из авокадо) и *алфлутон* — экстракт из морских звезд. Доказательные многоцентровые исследования эффективности не представлены. В последнее время препараты глюконовой кислоты (*остенил, синвиск* и др.) вводят внутрисуставно в качестве «любрикантов» — «смазчиков» суставной поверхности. Курс 3-5 еженедельных инъекций, улучшение может длиться 4-6 месяцев. В международных рекомендациях, однако, все эти препараты не фигурируют.

Противоподагрические препараты

Их относительно немного. Для снятия болевого синдрома (атака при подагрическом артрите — финал метаболических нарушений) используют индометацин, ибупрофен в высоких дозах. Раньше применяли *колхицин*, снижающий активность нейтрофилов (по 1 мг каждый час — 4 часа, затем каждые 2 часа — до 8 мг в день). Может вызывать тяжелые диспепсические расстройства, дерматиты, нарушения минерального обмена, нарушать сперматогенез, менструальный цикл. Сейчас используют крайне редко — описаны смертельные исходы от стандартных доз.

Для снижения синтеза мочевой кислоты (при рецидивах мочекаменной болезни, неэффективности урикозурических препаратов, высокой бессимптомной гиперурикемии — риск обострений при уровне мочевой кислоты 540 мМ в 45! раз выше, чем при 420 мМ) в качестве основного препарата используют блокатор ксантиноксидазы *аллопуринол* — 300 мг в день (его комбинация с урикозурическим средством бензбромароном — *алломарон*), *оксипуринол* (аллоксантин). Препараты препятствуют образованию кальцинатов в почках, предупреждают приступы и рецидивы. Кормящим матерям не назначают, доза снижается при нарушении функции почек (при этом применяют только аллопуринол). Нередко дают диспепсические расстройства, аллергические реакции. Больному нужно вводить много жидкости. Некоторые цитостатики (азатиоприн, меркаптопурин) тоже разрушаются ксантиноксидазой: на фоне аллопуринола их токсичность может резко повыситься. *Пробенецид* — выводит ураты, снижает почечную экскрецию многих лекарств у нас используют ограниченно. *Сульфинперазон* (антуран) — также урикозурический препарат — в сравнении с аллопуринолом менее эффективен и более токсичен. Для лечения острых приступов не пригоден. При сочетании его с НПВС повышается риск кровотечений и ulcerогенного действия.

Следует ограничить препараты, усиливающие задержку или отложение уратов: *тиазидовые диуретики*, *аскорбиновую кислоту*, *пиразинамид*, *алкоголь* (провоцирует уратный нефролитиаз), бороться с метаболическим синдромом, частым у этих больных. Нужно учитывать, что идеальная pH для растворения уратов слабокислая (6,4).

Таким образом, при учете клинико-фармакологических параметров противовоспалительные средства позволяют эффективно контролировать целый ряд патологических процессов, в частности, в ревматологии.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Правильна ли «черно-белая» оценка роли ЦОГ-1 и ЦОГ-2? Почему?
2. Назовите 3 основных показания к применению «классических» НПВС.
3. Какие 2 препарата группы НПВС можно отнести к основным?
4. Обычно используется «эскалационная» или «деэскалационная» терапия препаратами НПВС?
5. В чем основное клиническое отличие разных НПВС друг от друга?
6. Какой препарат НПВС снижает антиагрегантный эффект аспирина? Почему?
7. Какой НПВС наименее гастротоксичен?
8. Какие препараты наиболее эффективны как корректоры гастротоксичности НПВС?
9. Перечислите 4 основных «риска» при назначении НПВС.
10. От какого НПВС может возникнуть синдром Рея?
11. Назовите наиболее популярный антипиретик. Возможны ли осложнения от него?

12. В чем основной риск применения кеторолака?
13. Назовите группы противовоспалительных препаратов с быстрым эффектом.
14. Назовите «эталонный» ГКС. Каковы его средние дозы?
15. Назовите 3 клинических отличия дексаметазона от преднизолона.
16. Какой ГКС подействует быстрее других при анафилактическом шоке?
17. Какие препараты следует отменить при проведении пульс-терапии?
18. У какого ГКС наиболее выражен противорвотный эффект?
19. Чем различается влияние ГКС на психику у молодых и пожилых больных?
20. Назовите 3 клинических последствия провоцируемого ГКС катаболизма белка.
21. В каком органе ГКС индуцируют синтез белка? Последствия?
22. Назовите 3 варианта нарушений минерального обмена на фоне применения ГКС.
23. Назовите 3 группы препаратов для коррекции стероидного остеопороза.
24. Какие препараты могут усилить гипокалиемию на фоне применения ГКС?
25. Как ГКС влияют на уровень сахара в крови?
26. Назовите 3 варианта смягчения «синдрома отмены» ГКС.
27. Назовите цитостатик – «золотой стандарт» лечения ревматоидного артрита. В чем его преимущества?
28. Перечислите 3 основных нежелательных эффекта цитостатиков.
29. В чем заключается основное преимущество инфликсимаба?
30. Назовите основной препарат для лечения подагры. От приема какого витамина следует воздержаться?

Примеры форм выпуска и доз основных противовоспалительных препаратов

Препарат	Лекарственная форма	Дозы
НПВС		
Ацетилсалициловая кислота (аспирин)	таб. 0,1-0,5	0,25-1 г/сут в несколько приемов после еды, как а/агрегант 0,125 л в сутки
Диклофенак	таб. по 0,025- 0,05 р-р д/ ин. 2,5% 3 мл супп. рект., мазь (гель)	75-150 мг/сут в 2-3 приема внутрь, в/м – 75 мг/сут, макс. сут доза 75 мг/в/м 2 раза
Ибупрофен	таб. 0,2; 0,8; мазь	1 табл 3 р в сутки после еды
Мелоксикам	таб. 0,0075 супп. рект. 0,015	внутрь макс. сут доза – 15 мг, поддерживающая – 7,5 мг во время еды

Продолжение таблицы

Препарат	Лекарственная форма	Дозы
Кетопрофен	таб. 0,05-0,15 амп. 0,5% 2 мл, гель	внутри 150-200 мг в/м, в/в 100-200 мг в сутки
Индометацин	Капс. 0,025-0,05; супп. 0,05-0,1	50-150 мг/сут в 2-3 приема внутри, ректально — 50-100 мг на ночь
Целекоксиб	капс. 0,1; 0,2	По 200-400 мг в 1-2 приема
ГКС		
Гидрокортизон	р-р д/ин. 5% 2 мл сусп. д/инъекций	В/м, в/в капельно и струй- но по 100-500 мг, повторное введение препарата через 2-6 ч в течение 48-72 ч
Дексаметазон	таб. 0,0005, 0,0015 р-р д/ин. 0,4% 1 и 2 мл	2-4,5 мг/сут в 2-3 приема, макс. сут. доза 10-15 мг при лечении небольшими до- зами — однократно, в/в, в/м — 4-20 мг/сут в 3-4 приема в течение 3-4 дней
Преднизолон	таб. 0,005, 0, 01, 0,02 р-р д/ин. 3% 1 и 2 мл	15-100 мг/сут внутри. Поддерживающая доза — 5-15 мг/сут, в/суставно и в ткани — 5-50 мг/сут
Цитостатики		
Метотрексат	таб. 0,0025, р-р д/ин. 0,5, 5, 10% 1 мл	внутри 7,5-15 мг 1 р в неделю в/м, в/в — 15-30 мг по схемам,
Циклоспорин	р-р для ин. 0,5% 1 и 5 мл	0,7-5 мг/кг/сут под контролем концентрации акт. в-ва в крови
Инфликсимаб	пор д/ин. 0,1	В/в 5 мг/кг однократно или повторно (2, 6 недель)
Базисные п/ревматические средства		
Гидроксихлоро- хин	таб. 0,2	по 0,1-0,2 2-3 раза в сутки
Средства, применяемые при подагре		
Аллопуринол	таб. 0,1; 0,3	100-900 мг/сут во время еды с большим количеством воды, разовая доза не выше 300 мг

КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТЫ

1. Наиболее медленно п/воспалительный эффект дают:
 - а) ГКС;
 - б) НПВС;
 - в) базисные п/ревматические средства;
 - г) цитостатики;
 - д) все зависит от варианта патологии.
2. Чаше, чем другие ГКС, для пульс-терапии применяют:
 - а) гидрокортизон;
 - б) дексаметазон;
 - в) триамсинолон;
 - г) ни один из них;
 - д) все примерно одинаково.
3. В отношении «суточного ритма» введения ГКС верно все, кроме:
 - а) основная доза вводится в полдень;
 - б) основная доза вводится утром;
 - в) приемлем для введения любого препарата ГКС;
 - г) снижает риск синдрома отмены;
 - д) отражает эндогенный ритм выделения ГКС.
4. К типичным побочным эффектам ГКС не относится:
 - а) синдром Кушинга;
 - б) гипогликемия;
 - в) нарушения минерального обмена;
 - г) риск генерализации инфекций;
 - д) все это относится.
5. Принятая суточная доза преднизолона для длительной терапии РА:
 - а) 5-10 мг;
 - б) 10-15 мг;
 - в) 15-20 мг;
 - г) 20-25 мг;
 - д) все указанные дозы неверны.
6. Наибольшую продолжительность эффекта проявляет:
 - а) гидрокортизон;
 - б) преднизолон;
 - в) метилпреднизолон;
 - г) дексаметазон.
7. Наибольшую скорость наступления эффекта проявляет:
 - а) гидрокортизон;
 - б) преднизолон;
 - в) метилпреднизолон;
 - г) дексаметазон.
8. К селективным блокаторам ЦОГ-2 не относится:
 - а) мелоксикам;
 - б) диклофенак;

- в) нимезулид;
 - г) целекоксиб;
 - д) все они селективны.
9. Аспирин может вызвать синдром:
- а) Фанкони;
 - б) Броун-Секара;
 - в) Рейе;
 - г) Пастернацкого;
 - д) ничего из названного.
10. Сравнительная мощность и эффект отдельных НПВС:
- а) строго фиксированы;
 - б) различны для конкретных больных;
 - в) потенцируются при комбинировании 2-3 препаратов;
 - г) связаны с селективностью блокады ЦОГ;
 - д) все утверждения неверны.
11. Снижает антиагрегантный эффект аспирина:
- а) индометацин;
 - б) диклофенак;
 - в) ибупрофен;
 - г) напроксен;
 - д) ни один из них.
12. При применении у беременных НПВС могут:
- а) ослаблять сокращения матки;
 - б) вызвать у ребенка легочную гипертензию;
 - в) вызвать преждевременное заращение боталлова протока;
 - г) все это возможно;
 - д) только а) и в).
13. Лечение хинолонами (плаквенил) требует периодических консультаций:
- а) уролога;
 - б) психиатра;
 - в) офтальмолога;
 - г) отоларинголога;
 - д) каждого из них.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ, ИСПОЛЪЗУЕМЫХ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ (АГ)

АГ — одно из наиболее частых хронических заболеваний человека. Повышенное артериальное давление может быть симптомом целого ряда заболеваний: гломерулонефрит, сужение почечной артерии, в том числе за счет атеросклероза у пожилых (вазореальная гипертензия) — наиболее частый вариант, нейрогенная АГ — в связи с заболеваниями ЦНС (диэнцефальный синдром), эндокринная АГ — в связи с патологией надпочечников, гипофиза, щитовидной железы — как гипер-, так и гипотиреозом; результатом экзогенных, в частности, лекарственных, воздействий (ГКС, оральные контрацептивы). Все эти формы повышения АД объединяют в рубрику *симптоматической* АГ. Типичным для этого типа АГ является молодой возраст больных, очень высокий уровень АД, резистентность к лекарственной терапии. Вместе с тем при раннем адекватном вмешательстве (например, оперативном) такая АГ практически излечивается.

В то же время в большинстве случаев *непосредственную причину АГ определить не представляется возможным и в этом случае говорят об «эссенциальной» АГ* («гипертоническая болезнь» по номенклатуре отечественных классиков-терапевтов).

В патогенезе эссенциальной АГ у разных людей лежат, видимо, различные нарушения очень сложной и тонкой регуляции сосудистого тонуса, что определяет и различие в лекарственных подходах к терапии АГ. В частности, возможны нарушения межнейронных связей сосудодвигательного центра (группы ядер продолговатого мозга с наиболее важным из них NTS — nucleus tractus solitarius — ядром одиночного тракта), чувствительных, в частности, к α_2 -адренергическим влияниям. Возможны *изменения активности симпатoadреналовой системы (САС)*, продукции катехоламинов на периферии (в симпатических нервных окончаниях, надпочечниках) — существовал термин «гиперадренергическая» форма АГ. Видимо, играет роль содержание ионов кальция, натрия (соответственно «кальцийзависимая», «гипергидратационная» формы АГ), магния как в крови, так и непосредственно в клетках сосудистой стенки. Существенен уровень эндогенных сосудорасширяющих агентов (таких как ПГ E_2).

Первостепенное значение придают активности *ренин-ангиотензин-альдостеронной системы (РААС)*. Помимо прямого сосудосуживающего действия AT_2 и задержки натрия и жидкости альдостероном, оба эти агента вызывают «ремоделирование» кровеносных сосудов с утолщением мышечного слоя за счет его гипертрофии и гиперплазии, что еще больше повышает периферическое сопротивление. В последние годы существенную роль в развитии и течении АГ придают сосудистому эндотелию — в его клетках выявлены факторы как повышающие (эндотелин), так и снижающие тонус сосудов (эндотелиальный фактор расслабления — NO, образующаяся из аргинина).

Основная опасность АГ — в возникновении осложнений, в первую очередь, со стороны сердечно-сосудистой системы (сердечная недостаточность; ИБС, развитию которой способствует возникающая гипертрофия миокарда и прогрессирование атеросклероза), а также ЦНС (вплоть до геморрагического инсульта), почек, зрения, особенно в случае тяжелых форм. Считается, что снижению риска этих осложнений способствует достижение «целевого» АД: ниже 140/90 — у большинства пациентов, ниже 130/80 — у больных с СД.

Тяжесть АГ (и порядок применения антигипертензивных средств) оценивается по уровню систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД до начала лечения (по результатам 2-3 измерений). При этом классификация АГ и подходы к ее лечению совершенствуются в соответствии с новейшей информацией, получаемой в многоцентровых масштабных исследованиях. В частности, доклады Объединенного национального комитета США по распознаванию, оценке и лечению высокого артериального давления определяют уровни АД как норму — ниже 120/80, как предгипертонию — ниже 140/90, как гипертонию 1 стадии — ниже 160/100, как гипертонию 2 стадии — АД выше этих цифр. Преимущество этой классификации в ее относительной простоте: врач ориентируется на цифры АД — чем оно выше, тем неотложнее начало терапии и целесообразнее комбинации лекарств.

При ДАД выше 130 в сочетании с САД выше 220 и ретинопатией говорят о злокачественной АГ, а при ДАД ниже 90, а САД — выше 160 — об изолированной систолической форме АГ — последняя весьма характерна для пожилых больных, связана во многом со склеротическими изменениями крупных сосудов. **Повышенное САД у лиц старше 50 лет — более серьезный фактор риска, чем повышенное ДАД. При этом склероз плечевой артерии может дать ложные цифры АД (псевдогипертония). Ранее были распространены термины «мягкая» АГ — форма со стабильным течением при ДАД до 105 мм Нг и «тяжелая» АГ — с прогрессирующим течением на фоне более высокого ДАД.**

В то же время более детализированная Российская классификация АГ и руководство Европейских обществ по гипертензии и кардиологии (2007) исключают «пограничную» АГ и включает как степени повышения АД (I, II, III), так и **факторы и критерии риска**. Последние зависят от сочетания степени повышения АД с факторами риска (возраст, гиперхолестеринемия и др.) и ассоциированными клиническими состояниями (инсульт, коронарная реваскуляризация и т. п.). Соответственно, уменьшение отклонения этих показателей от нормы является важным критерием эффективности лечения АГ. При этом у гипертоников (как и в норме) минимальные цифры АД — ночью, максимальные — к утру (7-8 ч). Чем выше риск (связанный не только с цифрами АД), тем неотложнее и интенсивнее фармакотерапия.

Эффективность фармакотерапии АГ повышается на фоне снижения потребления соли (ниже 6 г в день), этанола (ниже 30 мл у мужчин и 15 мл у женщин в день), снижения массы тела, адекватной физической активности, исключения или ограничения препаратов или продуктов питания с потенциальным сосудосу-

живающим эффектом (оральные контрацептивы, ГКС, НПВС, циклоспорин, эритропоэтин, кокаин, катехоламины, эфедрин, избыток кофе), адекватного потребления калия и магния. У ряда больных с легкой формой АГ это позволяет после курса лечения достичь длительной ремиссии. В целом же эффективный контроль АД даже в развитых странах удается получить лишь у 20% больных.

Позитивную роль могут играть седативные препараты, в частности, вытяжки из растений (хотя контролируемых исследований их эффекта не проводилось). Наиболее распространены в России валериана, пустырник, шлемник. При некоторых вариантах гипертензивных кризов полезными оказываются транквилизаторы — бенздиазепины.

При выборе собственно антигипертензивных препаратов руководствуются, как обычно, критериями эффективности и безопасности лекарств. В отношении больных АГ последнее особенно актуально, т. к. лечение проводится обычно пожизненно и даже небольшие негативные эффекты препаратов могут заметно снижать качество жизни и дисциплину больных в приеме лекарств (по данным мировой статистики, последнюю соблюдают не более 15-20% лечащихся пациентов). Важен тщательно собранный «фармакологический анамнез» — отдельные больные могут хорошо реагировать даже на морально устаревшие препараты (типа клонидина, резерпинсодержащих, дибазола), хотя в целом следует использовать современные средства. Вообще регулярное лечение любым эффективным препаратом считается сейчас наиболее важным для позитивного прогноза течения заболевания.

Для начальной фармакотерапии АГ (так называемая первая ступень) первичный выбор осуществляется между 5 основными группами лекарств: ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов к АТ₂, блокаторами кальциевых каналов (БКК), диуретиками (особенно при наличии энцефалопатии, но — не при нарушении функции почек), β-адреноблокаторами.

α₁-адреноблокаторы, также длительное время использовавшиеся для начальной терапии, обнаружили повышенную опасность и применяются лишь в специфических ситуациях. Препараты центрального действия (аналоги клонидина) также используются в существенно меньших масштабах. На начальных стадиях АГ, при невысоком уровне риска лечение можно начать с монотерапии. Вместе с тем, исследования последних лет показывают, что большинству больных для достижения стойкого эффекта требуется комбинация двух препаратов.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)

АПФ отщепляет дипептиды с карбоксильного конца олигопептидов различного строения, в частности, от АТ₁ отщепляется His-Leu. Кроме ангиотензина, АПФ способен гидролизовать, например, *брадикинин*, *энкефалины*, *нейротензин*, *тахикинин*.

ИАПФ (все они связывают ионы цинка в молекуле фермента) широко используются при АГ любой формы (включая «систолическую») и любой степени

тяжести. Блокируя образование AT_2 из AT_1 (особенно в «циркуляторном» компоненте РААС), снижают его прессорное действие на сосуды; предохраняя от разрушения брадикинин, усиливают вазодилатирующий эффект.

Благодаря снижению выработки альдостерона, ИАПФ уменьшают задержку натрия, что также является вкладом в антигипертензивный эффект. Препараты оказывают **кардиопротективное действие**, предупреждая диастолическую дисфункцию и препятствуя развитию гипертрофии левого предсердия и желудочка (что чревато последующим возникновением ИБС и сердечной недостаточности). Сейчас говорят также и о **церебропротективном эффекте**.

ИАПФ I поколения — *каптоприл* (капотен) действует непродолжительно, нужно вводить 3–4 раза в день (по 25 мг), в связи с этим возможны существенные колебания АД на протяжении суток, что неблагоприятно сказывается на церебральном кровообращении; содержит SH-группу, с которой ряд авторов связывает риск нейтропении и нефротоксический потенциал. Вводить нужно натощак, пища снижает всасывание на 30–40%. **Преимуществом препарата при АГ является быстрое действие, возможность сублингвального введения (полезен при кризах).** Как и другие ИАПФ, особенно целесообразен при сочетании АГ с СН — нормализует процессы расслабления, в частности, «скоростные» показатели (укорачивается фаза изоволюметрического расслабления, удлиняется — быстрого наполнения).

Препаратом 2 поколения с пролонгированным эффектом (достаточно вводить по 10–20 мг 1–2 раза в сутки) является *эналаприл* (ренитек, энап и др.) — **исследован наиболее детально**, продемонстрировал высокую эффективность как при АГ, так и при недостаточности кровообращения, диабетической нефропатии — органопротективный эффект — и безопасность. Имеются данные, что эналаприл восстанавливает чувствительность миокарда к сердечным гликозидам. Используют также *лизиноприл* (не является пролскалством, эффект не подавляется НПВС), *периндоприл* (престариум — несколько более равномерное, чем у эналаприла, гипотензивное действие на протяжении суток, меньше риск «гипотонии первой дозы»); *цилазаприл* (инхибейз — более длительный эффект за счет продолжительного ингибирования АПФ, в том числе в тканях); *фозиноприл* (моноприл) — двойной путь выведения, более селективен к AT_1 , реже вызывает кашель; *трандолаприл* (гоиптен) — в дозе 1–2 мг действует до 48 часов, имеет 2 пути элиминации с преобладанием внепочечного. **Доказательных данных о долговременных существенных преимуществах того или иного из этих препаратов при АГ пока нет.**

Начинают введение с невысоких доз с последующим повышением. Для подбора дозы АД оценивают как на максимуме действия препаратов, так и в междозовом интервале (для ИАПФ длительного действия — через 24 часа). Степень снижения давления при этом не должна быть меньше половины от максимума.

ИАПФ длительного действия всасываются независимо от приема пищи. Уменьшается пред- и постнагрузка. Снижается количество циркулирующих катехоламинов (блокада САС), повышается выработка натрийуретического фактора и почечных вазодилатирующих простагландинов — все это также способствует антигипертензивному эффекту. Имеются данные, что AT_1 переходит в другие метаболиты (AT_{1-7}) с вазодилатирующей активностью. Снижается, как уже сказано, разрушение брадикинина, что также способствует вазодилатации. Известно, что брадикинин стимулирует 3 эндотелийзависимых расслабляющих фактора: оксид азота, простациклин и эндотелиальный фактор гиперполяризации — метаболит арахидоновой кислоты, открывающий калиевые каналы — его вклад в расслабление особенно выражен в мелких артериях. Блокада AT_2 снижает выработку и другого вазопрессора — эндотелина-1. Отметим, что блокада фермента NO-синтетазы снижает гипотензивный эффект ИАПФ (и блокаторов рецепторов к AT_2).

ИАПФ ведут к обратному развитию «ремоделирования» сосудов, снижая их жесткость, нормализуют нарушенные функции эндотелиальных клеток (в частности, продукцию NO и простациклина, ведущих к локальной вазодилатации), защищают их от разрушения. Известно, что в норме эти клетки живут до 30 лет, при регенерации их после повреждения продукция факторов расслабления снижается.

Препараты хорошо сочетаются с диуретиками (гипотиазидом), чему способствует их калийсберегающее действие; в практике достаточно известны стандартные комбинации ИАПФ с диуретиком (коренитек, энап-Н, нолипрел, фозид и др. — в комбинации с гипотиазидом выпускаются большинство ИАПФ). В отличие от чистых диуретиков, эти сочетания не вызывают гипергликемии, атерогенного эффекта. В то же время ИАПФ не следует сочетать с калийсберегающими диуретиками (правда, верошпирон в низкой суточной дозе (75 мг) не повышает их опасности, хотя контроль уровня калия необходим). НПВС могут снижать эффект ИАПФ — это несколько менее выражено для лизиноприла.

Особенно выгодно применять ИАПФ при сопутствующем сахарном диабете: снижается инсулинорезистентность, а также риск развития диабетической нефропатии, зависящей от наличия гиперфильтрации. Расширяя преимущественно эфферентную артериолу почечного клубочка, ИАПФ снижают фильтрационное давление и в связи с этим — гиперфильтрацию, прогрессирование поражений замедляется, снижается микроальбуминурия. Следует отметить, что при сочетании АГ и сахарного диабета все сердечно-сосудистые осложнения встречаются в 6-10 раз чаще. Кроме того, ИАПФ особенно показаны при сопутствующей систолической дисфункции, перенесенном инфаркте миокарда и противопоказаниях к применению диуретиков и β -блокаторов.

Наиболее частый (в 3% случаев) побочный эффект — сухой кашель (за счет накопления брадикинина, нейрокинина А, субстанции Р) — появля-

ется на 2-3 месяце применения. Здоровью он не угрожает, но неприятен для больных, особенно с бронхолегочной патологией, несколько реже возникает при приеме цилазаприла. Отмена ИАПФ на 3-4 дня позволяет оценить их причинную роль в этой ситуации. ИАПФ могут вызвать явления ангионевротического отека (неотложная терапия — адреналин, ГКС). В 2/3 случаев отек от ИАПФ возникает на первой неделе их приема.

Иногда **вызывают избыточную гипотонию** (если одновременно назначены диуретики или фенотиазины, надо уменьшить их дозы или отменить), лейкопению, нарушение функции почек (каптоприл в больших дозах может неблагоприятно влиять при реноваскулярной гипертензии), нефротоксичность чаще проявляется при совместном применении с диуретиками и НПВС. В начале лечения оценивать уровень креатинина следует 1 раз в 5-7 дней. У большинства больных, однако, функция почек улучшается. В целом риск побочных эффектов от ИАПФ примерно в 2 раза ниже, чем от β -блокаторов.

ИАПФ противопоказаны беременным, особенно во 2-3 триместре (нарушают развитие системы РААС у плода, вызывают пороки развития). Нежелательны на фоне применения аллопуринола и рифампицина. Классическое противопоказание — двусторонний стеноз почечных артерий. С осторожностью назначают при облитерирующем атеросклерозе, которому склероз почечных сосудов нередко сопутствует, при подагре (возможно обострение). Длительное применение ИАПФ у больных с тяжелым поражением печени (хронический гепатит, цирроз) может привести к дальнейшему ухудшению ее функции.

У части больных препараты недостаточно эффективны, поскольку вмешиваются в основном в работу «циркулирующей» РААС и не способны заблокировать АПФ в тканях.

Возможной альтернативой ИАПФ представляется **группа блокаторов ангиотензиновых (АТ) рецепторов 1 типа**. Помимо блокады влияния АТ₂ на АТ рецепторы 1 типа, ведут к усилению его воздействия на рецепторы 2 типа, в результате усиливается выработка NO, вазодилатация, оптимизируются процессы апоптоза. Первый препарат такого рода *лозартан* (козаар) оказался менее эффективным, чем наиболее активные представители других основных групп, но в то же время малотоксичным. По-видимому, его можно использовать в тех же случаях, что и ИАПФ (в том числе, по последним данным, с большим успехом — при СН), а также при их недостаточной эффективности либо возникновении кашля. Проявляет также антиишемический, ренопротективный и урикозурический эффекты. Возможно сочетать препарат с малыми дозами гипотиазида (12,5-25 мг), что значительно увеличивает его активность (как и ИАПФ). Аналоги лозартана — *ирбесартан* (апровель), *эпрозартан* (теветен — эффективнее снижает активность САС), *валзартан* (диован), *кандесартан* (атаканд — более длительное гипотензивное действие), *телмизартан* (микардис) также показали себя позитивно, в том числе — при сердечной недостаточности (см. далее). Противопоказания к

назначению блокаторов АТ₂-рецепторов идентичны таковым для ИАПФ. На сегодняшний день их не назначают и больным до 18 лет. Как и ИАПФ, многие из них выпускаются также в комбинации с гипотиазидом. Решая вопрос о назначении всех вышеупомянутых препаратов, надо учитывать экономические возможности больного.

Дополнительная возможность блокады РААС — использование нового препарата *алискирен*, снижающего активность ренина. Опыт применения пока невелик.

Блокаторы медленных кальциевых каналов (БМК)

Механизм антигипертензивного действия этой группы препаратов представляется достаточно ясным: они блокируют вход кальция в клетки миофибрилл через потенциалзависимые кальциевые каналы с ослаблением образования актомиозина, то есть обладают прямым вазодилатирующим эффектом и, кроме того, ослабляют сердечные сокращения. Блокируют медленные (L — тип) каналы. При АГ (в отличие от аритмий, см. далее) шире используют производные дигидропиридина. Наиболее удобными представляются препараты пролонгированного действия с мягким начальным эффектом — в первую очередь — *амлодипин* (норваск, нормодипин, амлорус), *нифедипин* длительного действия, а также *фелодипин* (плендил, мунобал) и др. Для них не отмечено негативного влияния у больных с сопутствующей ИБС, в отличие от короткодействующего *нифедипина*, который в высоких дозах в этой ситуации повышал риск летальных исходов.

Все препараты этой группы вызывают выраженный натрийурез, сравнимый с таковым у гипотиазида, улучшают почечный кровоток и процессы фильтрации (нефропротекция), не дают ортостатической гипотензии.

БМК эффективно (хотя и не в такой степени как ИАПФ) уменьшают гипертрофию миокарда у больных АГ. Обладают мягким антиагрегантным и антиатерогенным эффектом. Считаются выгодными при изолированной систолической гипертонии.

Верапамил, *дилтиазем*, блокирующие как неактивированные, так и активированные (сердце) кальциевые каналы, при АГ применяются реже, но ценны у больных с тахикардией, к ним медленнее вырабатывается толерантность. С другой стороны, они противопоказаны при блокадах, опасны при совместном применении с β -блокаторами.

БМК нередко лучше переносятся больными, чем диуретики и β -адреноблокаторы. Серьезные побочные реакции встречаются редко. Основные побочные реакции, возникающие при их приеме, можно разделить на следующие группы:

- **реакции, связанные с вазодилатацией** (головная боль, головокружение, приливы крови к лицу, сердцебиение, периферические отеки, проходящая гипотония) более характерны для короткодействующих производных дигидропиридина;

- отрицательные ино-, хроно- и дромотропные эффекты, присущие верапамилу, в меньшей степени дилтиазему, из-за которых применение этой группы противопоказано при выраженной систолической дисфункции левого желудочка, синдроме слабости синусового узла и атриовентрикулярной блокаде II-III степени;
- желудочно-кишечные расстройства (верапамил – запор, нифедипин – понос), чаще встречающиеся при лечении больных пожилого возраста.

Ретардные формы переносятся лучше, чем обычные и предпочтительны при неэффективности или непереносимости диуретиков или β -блокаторов, а у больных диабетической нефропатией – при непереносимости ИАПФ. В масштабных контролируемых испытаниях последнего времени у больных АГ (например, ASCOT) БКК продемонстрировали преимущество перед β -блокаторами с точки зрения безопасности, а также эффективности в предотвращении инсульта и в стандартах ряда стран выдвинулись на первые позиции, причем рекомендуется использование их в сочетании с ИАПФ. Наиболее целесообразно применение БКК также в случае наличия сопутствующей ИБС или сахарного диабета с ангиопатиями. Вместе с тем длительное применение БКК для лечения АГ нежелательно при систолической дисфункции, блокаде II-III степени, в I триместре беременности и в период лактации.

Диуретики

В масштабных многоцентровых исследованиях, где тиазидовые диуретики сравнивались с ИАПФ, β -блокаторами, амлодипином, они проявили себя как высокоэффективная и безопасная группа антигипертензивных средств (к тому же – экономически выгодная). Основными антигипертензивными препаратами в этой группе являются гипотиазид, индапамид и длительно действующий хлорталидон. Диуретики наиболее полезны на фоне повышения ОЦК, задержки натрия и воды, они считаются предпочтительными препаратами при неосложненной АГ. Механизм антигипертензивного эффекта связан со снижением периферического сопротивления (за счет выведения ионов натрия из сосудистой стенки со снижением реакции последней на катехоламины) и в определенной степени – с уменьшением ОЦК за счет выведения жидкости. При длительном введении препаратов антигипертензивный эффект сохраняется, несмотря на практически полное прекращение диуретического действия. Они равномерно снижают САД и ДАД, к ним обычно не возникает толерантности (в плане снижения АД), нет синдрома «рикошета» при резкой отмене. Они особенно ценны при сочетании АГ и застойной СН.

Суточная доза гипотиазида при АГ не превышает 25 мг (обычно 12,5 мг), препарат вводят однократно утром, хлорталидона – 50 мг, причем при постоянном применении. При комбинированной терапии отмечен эффект даже более низких доз – порядка 6,25 мг гипотиазида (четверть стандартной

таблетки). Ранее применялись значительно более высокие дозы, но их длительное использование эффективность лечения не повышало и было чревато существенными побочными эффектами.

Тиазидовые диуретики действуют в дистальных канальцах, дистальнее рецепторов ЮГА (плотного пятна), но все же активность РААС на их фоне возрастает (усиливается выделение ренина на изменения уровня натрия в первичной моче) с вторичной задержкой натрия и воды. Поэтому препараты, тормозящие активность РААС (ИАПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, β -адреноблокаторы) эффективность диуретиков повышают. Даже в умеренных дозах гипотиазид может вызывать **гипокалиемию**. Этот эффект чаще возникает при комбинации диуретиков с БКК, усиливается при одновременном использовании ГКС, сердечных гликозидов, может проявляться миалгией, слабостью, снижением перистальтики. При использовании небольших доз гипокалиемия проявляется редко и коррекции не требует (достаточно приема пищи, богатой калием). В отличие от петлевых диуретиков (фуросемид), к потере кальция гипотиазид не ведет (даже снижает риск остеопороза и нефролитиаза), но тоже может вызвать гипергликемию (контринсулярное действие), более опасную на фоне диабета.

Диуретическое и антигипертензивное действие тиазидных диуретиков (кроме индапамида) значительно ослабевает у больных с почечной недостаточностью (уровень креатинина в сыворотке выше 2,0 мг/дл; скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин). По этой причине тиазидные и тиазидоподобные диуретики не рекомендуется использовать для лечения артериальной гипертензии у больных с нарушенной функцией почек.

Атерогенный эффект тиазидов обычно ярко не проявляется, но у больных с гиперхолестеринемией может иметь значение (особенно при сочетанном использовании с β -адреноблокаторами).

Ото- и нефротоксичность выражены меньше, чем у петлевых диуретиков (но возможны при сочетании с антибиотиками-аминогликозидами либо НПВС). К тому же НПВС ослабляют диуретический эффект, который частично реализуется через систему простагландинов. Сочетание гипотиазида и триамтерена (апотриаид), обладающее калийсберегающим действием, нельзя сочетать с индометацином — возможно возникновение ОПН. **Противопоказания к назначению тиазидовых диуретиков — подагра (риск приступа выше на фоне ожирения и злоупотребления алкоголем), беременность, непереносимость сульфаниламидов.** Препараты противопоказаны также при тяжелой печеночной и почечной недостаточности, нарушениях электролитного баланса.

Рефрактерность к тиазидам, как и к другим диуретикам, может быть связана с избыточным потреблением натрия, НПВС, изредка — с возникновением гипонатриемии (они уменьшают экскрецию свободной воды) — компенсируется введением спиронолактона или гипертонического раствора хлорида натрия. Другая причина рефрактерности — гипопроteinемия

со снижением онкотического давления — ликвидируется введением альбумина и высокобелковой диетой. Информация о способности тиазидовых диуретиков повышать смертность у больных АГ оказалась неверной, что подтвердил ряд многоцентровых исследований. Они (как и БКК) целесообразны у пожилых больных, при систолической гипертензии. Именно недооценка роли диуретиков может быть причиной рефрактерности к лечению.

Препаратом, промежуточным по мощности между тиазидами и петлевыми диуретиками является *индапамид*, суточная доза 1,25–2,5 мг. Проявляет прямой вазодилатирующий эффект (дополнительно блокирует кальциевые каналы), значительно реже дает биохимические осложнения (в том числе гипокалиемию и гиперурикемию), повышает почечный кровоток. Имеется ретардная форма, в которой индапамид содержится в дозе 1,5 мг (вводят 1 раз в сутки) — удобна у пожилых. Структурно близок к хлорталидону (более старый препарат длительного действия, нередко используют при асците у больных с циррозом печени). Индапамид не показан при беременности, лактации, нарушениях мозгового кровообращения.

Петлевые диуретики длительного действия, в частности, *торасемид* (2,5 мг 1 раз в сутки), не вызывая значительного диуреза, приводят к столь же существенному снижению АД, как и гипотиазид, хлорталидон и индапамид. При этом они сохраняют свою эффективность при низкой скорости клубочковой фильтрации, что позволяет использовать их для лечения артериальной гипертензии у больных с почечной недостаточностью. Кроме того, петлевые диуретики (в первую очередь фуросемид) можно вводить внутривенно. Поэтому они могут использоваться для купирования гипертонических кризов.

β-адреноблокаторы (ББ)

Широко используются при АГ, снижают риск развития инсульта и ИБС. Механизм антигипертензивного эффекта достаточно сложен, ибо прямого сосудорасширяющего действия не происходит (напротив, возможен спазм периферических сосудов). По-видимому, важнейшими компонентами этого механизма является ослабление сердечных сокращений, блокада юкстагломерулярного аппарата почек со снижением активности РААС и связанной с ней САС; перестройка барорецепторных механизмов дуги аорты и каротидного синуса; уменьшение ОПСС; блокада пресинаптических β-адренорецепторов, т. е. уменьшение высвобождения норэпинефрина (норадреналина) из окончаний постганглионарных симпатических нервных волокон; наконец, «центральное» влияние на упомянутые ранее структуры сосудодвигательного центра. Возможно, у разных ББ пресвалируют разные компоненты механизма.

Начальный эффект — на 3–5 день лечения, **полный** — через 3–4 недели. В клинической практике учитывается в первую очередь **кардиоселективность** (избирательное действие на β₁-адренорецепторы), определяющая

меньшую вероятность нежелательных эффектов (бронхоспазм), **длительность действия**, позволяющая добиться стабильного эффекта на протяжении суток, **наличие вазодилатирующего эффекта** (ниже риск синдрома Рейно, меньше периферическое сопротивление). Другие свойства (гидро- или липофильность, внутренняя симпатомиметическая активность) либо имеют меньшее значение либо связаны с препаратами, реально не используемыми. Поэтому при АГ приоритет сейчас имеют селективные (β_1) ББ пролонгированного действия **метопролола сулфинат** (беталок-зок), **биспролол** (конкор, бисогамма), **атенолол**. Они, в частности, в значительно меньшей степени повышают периферическое сопротивление, чем неселективные препараты (надолол, пропранолол и др.), по крайней мере, в начале терапии. Кроме того, при лечении β_1 -селективными ББ слабее выражены вазоконстрикторные реакции на катехоламины (стресс, курение, большие дозы кофе). Показаны они и при лабильной АГ с гиперкинетическим синдромом. Правда, **популярность атенолола в последние годы снизилась** в связи с результатами исследований, где на фоне его длительного использования возрастало число неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Кардиоселективный ББ **небиволол** обладает вазодилатирующим, спазмолитическим эффектом и, по некоторым данным, реже дает сексуальные дисфункции. Другие ББ используют значительно реже, обычно в особых клинических ситуациях

Существовало мнение о преимуществах использования ББ у больных молодого возраста с повышенным уровнем ренина в крови (гиперренинная форма АГ). В дальнейшем это подтверждения не нашло. К тому же у мужчин классические ББ могут негативно влиять на сексуальную сферу, как, правда, и некоторые другие группы антигипертензивных средств (β -блокаторы — у 10-15% больных, тиазиды — у 4-10%, клонидин, допегит — почти у 30%). **Вместе с тем они особенно выгодны при сочетании АГ с ИБС (ОКС, инфаркт миокарда!), некоторыми формами сердечных аритмий, гипертиреозом. Малые дозы ББ используют и при сердечной недостаточности.**

При АГ применение ББ лимитировано **существенным числом нежелательных эффектов (НЭ)**, поэтому в последние годы в лечении АГ (но не ИБС!) эта группа несколько утратила ведущие позиции, уступая ИАПФ, БКК (в частности, и по способности снижать гипертрофию левого желудочка), а также диуретикам.

НЭ ББ: У молодых — упомянутые сексуальные нарушения, у пожилых (старше 65 лет) — описан депрессогенный эффект (по последним данным — выражен незначительно). За счет блокады β_1 -рецепторов у больных может возникнуть **избыточная гипотония, брадикардия, нередко с признаками усталости, сердечной слабости** (вплоть до отека легких), возможным снижением перфузионного давления в коронарных сосудах (последнее более свойственно БКК — дигидропиридинам).

При повышении доз ББ селективность снижается, поэтому за счет блокады β_2 -рецепторов может возникнуть **бронхоспазм**, особенно опасный, есте-

ственно у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ, а также при ИБС, т. к. общая гипоксия усугубляет локальную гипоксию миокарда; **снижается толерантность к инсулину с возможностью гипогликемии** (судя по последним данным, опасность, скорее, теоретическая, во всяком случае — у больных диабетом 2 типа, но могут быть сглажены признаки надвигающейся гипогликемии); повышается тонус матки у беременных. НЭ усиливаются при комбинировании с другими препаратами, ослабляющими адренергические влияния (резерпин, антихолинэстеразные).

Блокада β -рецепторов у ряда больных вызывает симптомы преобладания α_1 -адреномиметического действия: **спазм периферических сосудов с клиникой синдрома Рейно**, ухудшение почечного кровотока (частично связанного со снижением перфузионного давления в почках). Выраженная ишемия нижних конечностей считается абсолютным противопоказанием к применению ББ. Может усиливаться моторика ЖКТ с возникновением диспептических расстройств. Препараты противопоказаны при астме, блокадах, вазоспастической стенокардии, опасны на фоне феохромоцитомы, когда сердечно-сосудистая система особенно чувствительна к β -адренергическим влияниям.

Родоначальник группы — *пропранолол* (анаприлин, обзидан) — чаще используется при аритмиях и ИБС, благодаря дополнительным эффектам (мембраностабилизатор). Может быть использован при гипертензивных кризах (в частности, для сублингвального введения). Биодоступность препарата низкая (30%), повышается при длительном приеме, повышении дозы, нарушениях функции печени, с возрастом. *Надолол* (коргард), в отличие от пропранолола, обладает стабильной фармакокинетикой, не вызывает депрессии и не снижает почечный кровоток. Однако также отмечен бронхоспазм, атерогенный эффект и синдром отмены с риском гипертензивного криза. Риск побочных реакций из-за синдрома отмены — с конца 1-й и до 3-й недели. Используют в дозе 40–80 мг 1 раз в день.

Препарат *лабеталол* (β_1 — β_2 -блокатор) обладает выраженным вазодилатирующим эффектом и многими считается препаратом выбора при гипертензивных кризах (вначале внутривенно вводят 20 мг (0,1% раствор), затем с 10-минутным интервалом — 40 мг болюсом). Проявляет антиагрегантное действие, позитивно влияет на церебральный кровоток. В реальной отечественной практике используется весьма ограниченно.

Минимальным вазоспастическим действием обладают препараты *дилевалол*, *карведилол*. В США, в частности, *карведилол* признан **единственным β -адреноблокатором, безопасным для лечения артериальной гипертензии у больных с явной и скрытой систолической дисфункцией левого желудочка.**

Клиническая эффективность и безопасность β -адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами изучена недостаточно. В частности, неясно, оказывают ли они кардиопротективное действие, присущее пропранололу, метопрололу.

Несмотря на эффективность рассмотренных групп препаратов, монотерапия с помощью любой из них (как уже упоминалось) целесообразна, как правило, лишь на начальных стадиях АГ и при сравнительно невысоком АД. По данным многоцентрового исследования HOT (Hypertensive optimal treatment), проведенного на 19 тысячах больных, оптимального АД с помощью монотерапии удастся добиться лишь у трети больных, у остальных приходится подключать второй препарат. При этом неэффективность монотерапии с помощью препарата любой из упомянутых групп является показанием для добавления второго препарата (а не попытки монотерапии другой группой).

Обычно гипотиазид (или индапамид, хлорталидон) в небольших дозах является основой, к которой добавляются препараты других групп. Особенно рациональным представляется сочетание диуретиков с ИАПФ (торможение РААС усиливает их эффект, снижаются потери калия) или блокаторами рецепторов к АТ₂. Как уже указывалось, распространены фиксированные комбинации (корентек, капозид, гизаар, инхибейс-плюс, энап-Н). Имеются и фиксированные сочетания диуретиков с β -блокаторами: теноретик (амлодипин и хлорталидон), метопресс (метопролол и гипотиазид) и др. При комбинировании диуретиков с БКК, правда, усиливается выделение ренина, чаще наблюдается дефицит калия, поэтому общая эффективность может не усилиться.

Целесообразна комбинация ИАПФ и БКК (последние активируют РААС). В частности, появились комбинации лизиноприла с амлодипином («экс-ватор»), трандалаприла с верапамилом («тарка») и др. Неоднозначно мнение об оптимальности комбинирования ББ и ИАПФ, поскольку и без того при назначении каждой из этих групп снижается активность как РААС, так и САС, а блокада выделения ренина ББ уменьшает «субстрат» для действия ИАПФ. На практике, тем не менее, это сочетание нередко дает неплохой эффект, тем более, при наличии СН.

При комбинировании учитывается сопутствующая патология. Так, при сопутствующей стабильной стенокардии возможно применение сочетание БКК пиридинового ряда (не верапамил!) и ББ. В частности, начали использоваться препараты *логимакс* — комбинация фелодипина и метопролола, *ниф-тен* — нифедипин с атенололом. При СН рационально сочетание диуретиков и ИАПФ, при бронхиальной астме — диуретиков и БКК (избегая ББ и ИАПФ). При злокачественной гипертензии иногда комбинируют все 3 основные группы: ББ, диуретики, БКК. Позитивным результатом считается снижение АД на 25%, исчезновение симптомов энцефалопатии, улучшение функции почек.

Препараты центрального действия

Применяются значительно реже, чем раньше, за счет появления новых, менее токсичных средств. *Клонидин* (клофелин, гемитон) в России, тем не менее, используется широко и не только за счет низкой цены, не-

сравнимой с ИАПФ или новыми БКК. Он высокоэффективен, в том числе при кризах, где нередко является препаратом выбора.

В последние годы уточнен механизм его гипотензивного эффекта, который ассоциируют теперь со стимуляцией не столько α_2 -адренорецепторов зоны сосудодвигательного центра (с этим скорее связаны побочные эффекты), сколько специфических **имидазолиновых рецепторов ЦНС** (ИР-2, «узнают» все имидазолы, в том числе дибазол, а также агматин — измененный аргинин, считающийся эндогенным лигандом). Клонидин уменьшает гипертрофию миокарда, не влияет на липидный, углеводный и минеральный обмен, снижает уровень фибриногена и внутриглазное давление. Принимают обычно в дозе 0,075–0,15 мг под язык, откуда хорошо всасывается и быстро действует.

К недостаткам клонидина относят большие колебания в длительности эффекта у отдельных больных (2–24 часа), появление сухости во рту (иногда мучительной) примерно в 50% случаев, седативный эффект, депрессию, синдром отмены. Задерживает воду, поэтому при курсовом приеме желательно сочетать с диуретиками. Имеются данные о негативном влиянии на потенцию, когнитивные функции, церебральный кровоток. При использовании препарата в виде пластыря побочные эффекты выражены слабее. Аналогичным действием обладает *гуанфацин* (эстулик), вводят до 6 мг в сутки в 2 приема (таблетки по 1 мг). В России широкого распространения не получил.

К новым аналогам клонидина, селективно действующим на имидазолиновые рецепторы, относят *моксонидин* (физиотенз, цинт), *рилменидин* (альбарел, гиперим), *лофексадин*. Используются в больших, чем клонидин, дозах, но несколько реже вызывают побочные эффекты. Позитивно действуют на углеводный обмен, не ведут к задержке жидкости. Как антигипертензивные явно слабее клонидина, к тому же в отдельных исследованиях у больных СН моксонидин повышал смертность.

Препараты центрального действия традиционно применяют в дополнение к основным группам при неэффективности последних. По данным ряда исследований, **эти препараты оказались ценными у больных с метаболическим синдромом** (синдром Х, «летальный квартет»: ожирение, инсулинорезистентность, АГ, гиперхолестеринемия), т. к. могут снизить аппетит и массу тела, что дает новый импульс к их использованию.

Метилдопа (допегит) по механизму действия сходен с клонидином, но применяется значительно реже. Основное преимущество — позитивное влияние на почечный кровоток и отсутствие неблагоприятного действия на плод, что позволяет применять его у беременных. Вместе с тем, гепатотоксичен, к нему быстро возникает привыкание, что требует повышения доз (до 1,5 г в сутки), может усиливать процессы фиброза в миокарде, дает синдром лекарственной СКВ, а также побочные эффекты, сходные с таковыми у клонидина.

Другие антигипертензивные препараты, терапия криза

α_1 -адреноблокаторы

Являлись еще одной группой, которую ранее применяли на первой ступени лечения АГ. Блокируя α_1 -адренорецепторы кровеносных сосудов (преимущественно артериол), ослабляют сосудосуживающий эффект катехоламинов, расширяют сосуды и снижают АД. (Дополнительный α_1 -блокирующий эффект свойственен как многим старым препаратам (нейролептики), так и некоторым новым (карведилол). Классическим представителем является *празозин* (пратсиол, адверзутен); затем появились более длительно действующие *доксазозин* (тонокардин, кардура), *теразозин* (хайтрин, сетегис) и др. Препараты достаточно мощные, считались наиболее полезными при сопутствующих облитерирующих заболеваниях периферических сосудов, бронхиальной обструкции, аритмиях. Восстанавливают чувствительность рецепторов к инсулину, благоприятно действуют на липидный профиль (снижают холестерин ЛПНП). Вместе с тем, все α_1 -блокаторы могут вызывать заложенность носа (за счет вазодилатации), тошноту, отеки, тенденцию к нарастанию массы тела. Наиболее опасным считается возникновение коллаптоидных реакций в начале лечения (гипотония первой дозы), в связи с чем вначале препараты вводят в низких дозах (празозин — не более 1 мг) в лежачем положении больного. Могут повысить смертность при СН, не отмечено позитивного влияния на гипертрофию левого желудочка. В многоцентровых исследованиях доксазозин при АГ повышал смертность больных, поэтому сейчас эта группа самостоятельно используется ограниченно.

Доксазозин и теразозин оказывают быстрый позитивный эффект при аденоме простаты за счет расслабления ее мышечных компонентов (а также детрузора и внутреннего сфинктера мочевого пузыря) — блокада специфического подтипа α_{1A} -рецепторов. По-видимому, при наличии аденомы у больных АГ их гипотензивное действие может быть полезным.

Так называемые спазмолитики в мире практически не используются. Вместе с тем, применяемый у нас *бендазол* (дибазол) оказывает определенный гипотензивный эффект. При АГ в основном используют внутривенно при гипертензивных кризах (1%-0,5% раствор, соответственно 2-4 или 4-8 мл). В противоположность этому *папаверин* должен быть исключен из арсенала антигипертензивных средств — может перевести отек мозга, возникающий на фоне локального повышения ОЦК, в инсульт, тенденция к возникновению которого постоянно существует при АГ. Симпатолитик *октадин* (изобарин) также практически сошел со сцены — действие очень мощное, но трудно контролируемое, препарат даст отсроченный коллапс, что затрудняет применение. Целесообразен у единичных больных с тяжелой АГ, толерантной ко всем остальным препаратам.

В России по-прежнему иногда используют (в первую очередь в связи с дешевизной) *резерпинсодержащие* препараты (адельфан — резерпин с

гидралазином, адельфан-эзидрекс — с гидралазином и гипотиазидом, трирезид К — то же плюс калий, бринердин (критепин, синепрес) — с дигидроэргокристином и клопамидом). Все эти добавки, усиливая гипотензивное действие, не ликвидируют нежелательные парасимпатомиметические эффекты резерпина (заложенность носа, брадикардию, гиперсекрецию). В мире популярность утратили, во всяком случае начинать с них лечение нецелесообразно.

При гипертензивном кризе — остром повышении АД с риском инсульта, отслойки сетчатки, кардиальной катастрофы и т. д. наиболее эффективен и безопасен лабеталол (40 мг внутривенно или 100 — внутрь), но практически при неосложненном кризе, когда снижение можно провести за несколько часов, в России терапию начинают введением стандартной таблетки **клонидина** (снижает мозговой кровоток) или **каптоприла** (как правило, это помогает, ИАПФ не влияют на мозговой кровоток или улучшают его). Указанные методы снижения АД при кризах имеют и негативные стороны. В частности, каптоприл у больных с высокой активностью ренина в плазме может вызвать слишком резкое снижение АД. **Нифедипин при наличии у больного ИБС может проявить проишемическое действие, вызвать избыточную гипотонию, поэтому в алгоритмы лечения криза сейчас не входит.** Вместе с тем, нифедипин и его аналоги считаются препаратами выбора при кризах у больных после пересадки почки, т. к. препятствуют сосудосуживающему действию циклоспорина, обычно применяемому у этих больных. Возможно введение **фуросемида** (внутрь или внутривенно, но не в качестве первого препарата — ОЦП обычно снижается!), в частности, при судорогах; β -блокатора эсмолола, спазмолитика бендазола (дибазол). Первичная цель лечения — снизить АД не более чем на 25% в течение 2 часов (или быстрее). При осложненном кризе: сочетании со стенокардией, острой левожелудочковой недостаточностью, эклампсией, инсультом, отеком диска зрительного нерва и т. п. **вводят внутривенно клонидин или нитроглицерин.** Имеются растворимые формы ИАПФ, в первую очередь — **эналаприлат (энап Р)**, а также метилдопа и гидралазина, которые у нас используются редко. При развитии энцефалопатии эффективно введение **натрия нитропруссид**а, но оно связано с необходимостью очень точного дозирования, препарат может вызвать острую гипотонию, при распаде дает цианистые соединения, расширяет как артерии, так и вены, может повысить внутричерепное давление, вызвать гипоперфузию, эффект обкрадывания.

При сопутствующей тахикардии, экстрасистолии, ИБС целесообразны β -блокаторы (снижают церебральный кровоток), при судорожном синдроме — **диазепам** (его используют и при кризах так называемого I типа — с преимущественным подъемом систолического АД), **сульфат магния, дроперидол.**

По данным ряда исследований, для предотвращения инсульта максимально полезны БКК, диуретики, минимально — атенолол.

Если АД удастся контролировать в течение года, можно попытаться перейти на более «низкую» ступень, отменив второй или третий препарат. Иногда это удается у дисциплинированных больных.

Таким образом, имеющийся арсенал антигипертензивных средств создает мощный резерв для лечения одного из самых распространенных и чреватых осложнениями заболеваний. Надо настойчиво и умело применять эти препараты, помня, что лечение должно быть постоянным и что одна из главных предпосылок успеха — кооперация с больным, ведущая к высокой дисциплине в многолетнем приеме лекарств.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. В чем, по-вашему, главная трудность фармакотерапии АГ?
2. Перечислите компоненты РААС. В каких звеньях возможно вмешательство?
3. Когда целесообразна монотерапия АГ?
4. Назовите три фактора, повышающие эффективность фармакотерапии АГ.
5. Назовите три фактора, снижающие эффективность фармакотерапии АГ.
6. Назовите 5 основных групп лекарственных препаратов при АГ.
7. Назовите 2 дополнительные группы лекарственных препаратов при АГ.
8. Назовите основной диуретик для лечения АГ.
9. Перечислите 3 нежелательных эффекта гипотиазида.
10. При сочетании АГ с какой нозологией диуретики особенно целесообразны?
11. Какова обычная доза гипотиазида при АГ? Нужно ли делать перерывы в лечении?
12. Какие лабораторные исследования целесообразны в процессе лечения АГ тиазидовыми диуретиками?
13. Что снижает эффективность диуретиков при АГ?
14. У каких больных диуретики противопоказаны?
15. Существует ли среди ИАПФ препарат выбора для лечения АГ?
16. Как предупредить гипотонию в начале применения ИАПФ?
17. Можно ли использовать ИАПФ у беременных?
18. Назовите 2 основных клинических отличия блокаторов АТ рецепторов от ИАПФ.
19. Назовите 2 кардиоселективных ББ для лечения больных АГ.
20. Перечислите 3 нежелательных эффекта ББ.
21. Сопутствующая АГ патология при которой ББ — препараты выбора?
22. Назовите ретардные формы ББ.
23. Какими препаратами Вы предпочтете начать лечение неосложненной АГ — ББ или пролонгированными БКК?
24. Назовите пролонгированные БКК, популярные в России.
25. Перечислите 2 нежелательных эффекта БКК.
26. Назовите 3 популярных комбинации антигипертензивных средств.
27. Назовите 2 препарата, которыми можно начать лечение криза.

28. Назовите группу препаратов, популярную при метаболическом синдроме.
29. Назовите препарат, целесообразный при сочетании АГ и аденомы простаты.
30. Монотерапия больного АГ с помощью ИАПФ оказалась неэффективной. Ваши действия?

КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТЫ

1. Большинство антигипертензивных средств гипертрофию левого желудочка:
 - а) не меняют;
 - б) снижают;
 - в) усиливают;
 - г) превращают из эксцентрической в концентрическую;
 - д) все ответы неверны.
2. Для купирования гипертензивного криза из группы ИАПФ применяют:
 - а) любой препарат;
 - б) только эналаприл;
 - в) только каптоприл;
 - г) только рамиприл;
 - д) ни один из указанных.
3. К возможным побочным эффектам ИАПФ не относится:
 - а) кашель;
 - б) ангионевротический отек;
 - в) снижение почечной фильтрации;
 - г) снижение ударного объема;
 - д) все это вполне реально.
4. Главное отличие блокаторов АТ-рецепторов от ИАПФ:
 - а) выше активность;
 - б) меньше побочных эффектов;
 - в) блокаторы дешевле;
 - г) все упомянутое;
 - д) ничего из упомянутого.
5. Типичным побочным эффектом неселективных ББ не считают:
 - а) депрессию;
 - б) брадикардию;
 - в) бронхоспазм;
 - г) повышение внутриглазного давления;
 - д) все они — типичны.
6. К селективным β -блокаторам не относится:
 - а) метопролол;
 - б) карведилол;
 - в) бисопролол;
 - г) атенолол.

7. β -блокатор с вазодилатирующим эффектом:
- а) метопролол;
 - б) карведилол;
 - в) бисопролол;
 - г) атенолол.
8. В отношении БКК неверно:
- а) снижают гипертрофию миокарда;
 - б) целесообразны при сочетании АГ и ИБС;
 - в) улучшают почечный кровоток, вызывают натрийурез;
 - г) усиливают насосную функцию сердца;
 - д) все сказанное – верно.
9. К побочным эффектам тиазидовых диуретиков не относят:
- а) контринсулярный;
 - б) атерогенный;
 - в) потерю калия;
 - г) потерю кальция;
 - д) все это имеет место;
 - е) любое из упомянутого.
10. Обычная доза гипотиазида при лечении АГ:
- а) 12,5-25 мг;
 - б) 25-50 мг;
 - в) 50-75 мг;
 - г) в зависимости от тяжести;
 - д) все названные дозы неверны.
11. По данным многоцентровых исследований монотерапия АГ эффективна:
- а) у трети всех больных;
 - б) у половины всех больных;
 - в) у двух третей больных;
 - г) вообще неэффективна;
 - д) таких данных нет.
12. Одним из двух компонентов комбинаций при лечении АГ чаще является:
- а) ББ;
 - б) диуретик;
 - в) БКК;
 - г) ингибитор АПФ;
 - д) любой равновероятен.
13. Основной механизм гипотензивного действия клонидина:
- а) влияние на α_2 -рецепторы;
 - б) влияние на β -рецепторы;
 - в) влияние на имидазолиновые рецепторы;
 - г) все это важно;
 - д) механизм не известен.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ (ИБС)

ИБС — заболевание, способное непосредственно вести к смерти (одна из самых частых причин ее) или инвалидизации. В основе проявлений заболевания — **несоответствие количества кислорода, поступающего с кровью по коронарным сосудам к тому или иному участку миокарда, реальным потребностям этого участка**. При этом у больного может возникнуть болевой синдром (стенокардия) либо эпизоды безболевой ишемии — примерно у половины больных. В случае резкого кислородного голодания, обычно связанного с тромбозом крупной ветви коронарной артерии, в сердце может образоваться очаг некроза (инфаркт миокарда — ИМ), что в дальнейшем (если больной не погиб сразу) ведет к процессам «ремоделирования» миокарда (постинфарктному кардиосклерозу), возникновению сердечной недостаточности, аневризмы сердца опять же с самым неблагоприятным прогнозом.

Главной причиной ИБС является **атеросклеротическое поражение коронарных артерий с уменьшением их просвета или полной обтурацией**, зависящее от возникновения дисбаланса между поступлением в субэндотелиальный слой холестерина (в основном в форме окисленных липопротеинов низкой плотности — ЛПНП) и удалением его оттуда с помощью липопротеинов высокой плотности — ЛПВП. При этом в ткани поступают бедные холестерином ЛПВП-3, а в печень возвращаются богатые холестерином ЛПВП-2. Уровень ЛПВП может возрастать и при патологии: отравлении пестицидами, гепатотоксинами, при диабете, онкозаболеваниях, приеме алкоголя — но в этом случае возрастают ЛПВП-3. Окисленные ЛПНП (наряду с гипертонией) запускают механизмы апоптоза (программируемой смерти клетки — в отличие от некроза, погибают единичные клетки, вокруг нет воспаления, начало гибели — с деградаций ДНК), провоцируют вазоспазм и воспаление, дестабилизирующие бляшку. В последние годы отмечено, что избыток триглицеридов ведет к преимущественному образованию «малых» долгоживущих ЛПНП. Определенный вклад вносит и гиперплазия миоцитов стенки сосуда под влиянием ростовых факторов, в том числе — тромбоцитарного генеза, хотя, с другой стороны, миоциты «укрепляют» стенку бляшки. При этом ЛПНП поступают в бляшку совместно с макрофагами, которые также вырабатывают медиаторы воспаления (ИЛ-1 β , ФНО- α), коллагеназу, что, по-видимому, вносит вклад в прогрессирование атеросклеротических изменений и **нестабильность бляшки**.

Достаточно долгое время говорилось о непосредственной роли инфекции, в частности, хламидий, менее вероятно — кампилобактер, цитомегаловирусов, в возникновении первичных сосудистых повреждений

с попытками использовать в комплексной терапии ИБС антибиотики-макролиды. В последние годы публикации на эту тему крайне редки. Уделяется внимание роли дефицита гомоцистеина, который способствует также и сердечной недостаточности. Этот дефицит, в свою очередь, связан с гиповитаминозом группы В.

Помимо чисто механического препятствия кровотоку с тенденцией к повреждению бляшки и тромбообразованию, атеросклеротическое поражение сосудов ведет к нарушению функции эндотелиальных клеток над бляшкой, в частности, снижению их способности к продукции релаксирующих факторов. Клиника (обычно в форме приступов стенокардии) возникает, **когда просвет коронарного сосуда перекрыт примерно на 70-80%**. В отдельных случаях (не чаще 10%) стенокардия возникает при сравнительно малоизмененных сосудах (вазоспастическая, вариантная, «принцметаловская» форма, которую также относят к нестабильной стенокардии (см. далее), но в последние годы появились данные, что и эта форма связана с особым «нестабильным» поведением атеросклеротической бляшки.

В основе лечения ИБС (купирование приступа, предотвращение первичного или повторного ИМ) лежит применение препаратов:

- снижающих несоответствие в снабжении миокарда кислородом и потребности в нем;
- улучшающих реологические свойства крови и снижающих риск тромбообразования;
- снижающих прогрессирование атеросклероза и «стабилизирующих» существующие бляшки — последняя группа является и основной в профилактике ИБС.

Естественно, клинико-фармакологический подход предлагает, параллельно применению антиангинальных средств, исключать влияния, способные ухудшить течение ИБС (повышающие потребность миокарда в кислороде, усиливающие спазм сосудов или тромбообразование). В частности, следует крайне осторожно назначать *катехоламины* (эпинефрин, неселективные β-адреномиметики), *алкалоиды спорыньи*, *тиреотропные гормоны*, *оральные контрацептивы*. Большие дозы нифедипина и других гипотензивных средств могут ухудшить состояние больного за счет снижения перфузионного давления в коронарных сосудах. НПВС типа индометацина могут снижать коронарный кровоток за счет блокады синтеза вазодилатирующих простагландинов, антидепрессанты нередко провоцируют ИМ. Антидиабетические сульфаниламиды (грибенкламид и др.), блокируя калиевые каналы, могут снижать адаптацию миокарда к ишемии.

Препараты, снижающие несоответствие в снабжении и потребности сердца в кислороде — это традиционные группы «антиангинальных», точнее антиишемических, средств: *ББ*, *нитраты* и *БКК*. Все эти препараты проявляют и мягкие ангиагрегантные свойства.

β -адреноблокаторы (ББ) — являются основной группой антиангинальных средств, должны назначаться каждому больному ИБС при отсутствии противопоказаний, поскольку на фоне их применения снижается летальность и число осложнений (см. также лекцию по АГ).

Блокируют β -адренорецепторы, чувствительные к норадреналину, причем не только пост-, но и пресинаптические, возбуждение которых в процессе передачи импульса ведет к высвобождению основной порции медиатора из нервных окончаний.

Основной компонент β -рецептора — фермент аденилатциклаза, расщепляющая АТФ с образованием циклического АМФ. Дальнейшая цепь биохимических событий включает изменения внутриклеточной концентрации ионов кальция и активности протеинкиназ. В зависимости от направления этой активности результатом возбуждения может быть, в частности, сокращение миофибрилл (так называемый β_1 -эффект) — наблюдается в миокарде, где преобладают β_1 -рецепторы (70:30) либо, наоборот, расслабление (β_2 -эффект) — наблюдается в бронхах, миометрии. Отметим, что на одну миокардиальную клетку приходится около 30000 β -рецепторов. Разумеется, β_1 - и β_2 -эффекты катехоламинов не исчерпываются влиянием на тонус мышц — имеются почечные, эндокринные, центральные эффекты.

Антиангинальный эффект ББ связан с урежением и ослаблением сердечных сокращений (блокада β_1 -эффекта норадреналина) со снижением потребности миокарда в кислороде и других источниках питания, в частности, аритмогенных жирных кислотах. Удлинение диастолы улучшает коронарную перфузию. Уже упоминалось об антиагрегантных свойствах препаратов, связанных с их способностью стабилизировать мембраны эритроцитов и улучшать соотношение: простациклин/тромбоксан A_2 . Наконец, есть данные, что ББ уменьшают последствия катехоламиновых кризов и предохраняют от разрушения атеросклеротическую бляшку.

Наиболее четкий эффект (в 75-80% случаев) препараты дают у **больных стабильной стенокардией напряжения либо покоя**, в том числе при ночных приступах, связанных с периодами тахикардии. Считаются особо показанными при бессимптомной ишемии миокарда — не повышается частота безболевых приступов стенокардии. Однако при «чистой» вазоспастической стенокардии (которая бывает редко) они противопоказаны (блокада β -рецепторов ведет к преобладанию активности α -рецепторов с коронаросуживающим эффектом). В качестве основных препаратов применяются при ИМ. Считается твердо установленным, что **ББ необходимо вводить всем больным после острого ИМ при отсутствии противопоказаний** — вначале внутривенно (пропранолол — до 10 мг в сутки, 2-3 раза или столько, сколько потребуется, чтобы оптимально снизить частоту сердечных сокращений, метопролол — по 2,5-5 мг каждые 2-5 мин до суммарной дозы 15 мг) с последующим переходом на пероральный прием. Особенно эффективны они после более тяжелых, так называемых Q-инфарктов.

В этой ситуации выраженным защитным действием обладает амиодарон, но у него больше побочных эффектов.

При ИБС до сих пор, хотя все реже, используется «родоначальник» группы — *пропранолол* (анаприлин, индерал). В контролируемых клинических испытаниях у больных с острым ИМ без симптоматики кардиогенного шока, тяжелой брадикардии, гипотонии он при использовании в первые часы на 20-25% снижал общую смертность, число повторных инфарктов, случаев внезапной смерти.

Благоприятное действие связывают с основным эффектом препарата (снижением потребности в кислороде перинфарктной зоны), а также с антиаритмическими свойствами. Конкретный механизм влияния ББ на летальность — это уменьшение случаев фибрилляции желудочков и разрывов сердца. Возможно, сужая сосуды неповрежденного миокарда, пропранолол способствует перераспределению крови в зоны ишемии.

Следует учесть, что при введении внутрь биодоступность пропранолола колеблется в широких пределах за счет индивидуальных различий во всасывании и метаболизме — она повышается при длительном приеме, при повышении дозы, при нарушенной функции печени, у пожилых. Соответственно, эффективная доза варьирует от 20 до 160 (реже — выше) мг в сутки, но в постинфарктном периоде — 180-240 мг (метопролол — до 200 мг).

Хорошо исследован и широко применяется при ИБС кардиоселективный *метопролол* (причем как основной препарат — короткого действия, так и пролонгированная форма). Другие ББ при ИБС используют значительно реже, так как они слабее или обладают способностью к собственной симпатической стимуляции, что снижает благоприятный эффект. *Атенолол*, *надолол* также проявили позитивное действие, хотя при ИБС исследовались значительно меньше. Для подбора эффективной дозы ББ (как и других антиангинальных средств) широко используют метод парных ВЭМ — через 2 часа после приема препарата. Хорошим ориентиром считается ЧСС — желательно добиться 50-60 в покое и не выше 90-100 при физической нагрузке. Если больной начал лечиться ББ, прием препарата следует продолжать до тех пор, пока не появятся серьезные противопоказания.

Блокада β -рецепторов пропранололом ведет к побочным явлениям, описанным в предыдущей лекции, которые могут усиливать клонидин, резерпин, антихолинэстеразные препараты (брадикардия, гипотония, депрессия), допегит и антидиабетические средства (гипогликемия). При экстренном хирургическом вмешательстве ББ целесообразно временно отменить.

Препараты вызывают **синдром отмены** (длительная блокада рецепторов ведет к компенсаторному повышению их числа и, возможно, функциональной активности; при внезапной отмене ББ эндогенные катехоламины действуют на большее число активных рецепторов) с тахикардией и обострением симптоматики ИБС. Риск возникает уже после 1 недели приема, сохраняется до 3 недель после отмены. Поэтому отменять пропранолол, например, следует на 50% дозы в неделю. **Курение снижает способность**

пропранолола уменьшать число коронарных событий. Другие ББ (в том числе кардиоселективные) чаще используются при АГ или СН (см. соответствующие разделы).

Альтернативой ББ может оказаться новый препарат *ивабрадин* (кораксан), способствующий брадикардии (со снижением потребления миокардом кислорода и повышением его доставки в период диастолы) за счет блокады специфических ионных f-каналов синусового узла. Эффект препарата выше именно на фоне тахикардии. В первых исследованиях показано преимущество ивабрадина в сравнении с атенололом при тестах с физической нагрузкой у больных ИБС. **Важным преимуществом перед ББ и БКК может явиться отсутствие негативного влияния на сократимость миокарда.** Ивабрадин не снижает АД, на фоне гипотонии это может оказаться выгодным (на фоне АГ, естественно, недостатком). У препарата отсутствует и большинство других негативных эффектов ББ (риск бронхоспазма, изменение параметров гликемии). Для взвешенного суждения о его ценности требуются дальнейшие наблюдения. Пока что в современных стандартах лечения ИБС ивабрадин, наряду с БКК, рекомендуется использовать при противопоказаниях либо непереносимости ББ.

Нитраты — классические антистенокардитические средства высокоэффективны при всех формах ИБС. В основе их действия — **венодилатирующий эффект** с уменьшением венозного возврата к сердцу, диастолического переполнения его, соответственно, **снижением преднагрузки** и потребности миокарда в кислороде. Влияние на коронарные артерии является дискутабельным, возможно, лучше действуют в области крупных артерий и стенозированных сосудов, независимо от геометрии стеноза. Вазодилатацию при этом связывают со способностью нитратов метаболизироваться до окиси азота (NO) и оказывать свойственные ей сосудистые эффекты. NO (эндогенный эндотелиальный фактор расслабления) образуется в эндотелии сосудов из аминокислоты аргинина под влиянием фермента NO-синтазы — в норме в малых («регуляторных» — пикомоли) количествах — существует 1-2 секунды, а при патологических процессах — в больших (наноли), что может ухудшать метаболизм в тканях, усиливая стаз (септический шок, воспалительные процессы). NO затем активирует гуанилатциклазу с накоплением цГМФ, что ведет к блокаде сокращения миофибрилл (препятствуя фосфорилированию легких цепей миозина).

Эффективность этих механизмов зависит также от содержания в стенке сосудов SH групп; с их истощением связывают возникновение толерантности к нитратам. NO проявляет антагонизм с ангиотензином, видимо, поэтому ингибиторы АПФ тоже оказывают позитивное действие при ИБС. Гиперхолестеринемия и атеросклероз снижают реакцию сосудов на NO. Холестерин инактивирует, а ЛПНП окисляют G-белки эндотелиальных рецепторов (связанных с ответом на цГМФ). Тиазиды, β-блокаторы способствуют высвобождению эндогенной NO.

Нитроглицерин (НГ) – эталонный препарат. Чаще всего используют для купирования боли в таблетках (по 0,15-0,8 мг) сублингвально при любой форме стенокардии (стабильной, нестабильной – различной степени риска, вариантной). Эффект – спустя 2-5 минут, длительность действия – до получаса. Дозы колеблются в весьма широком диапазоне – от 1-2 до десятков таблеток в сутки (однако нельзя принимать больше 3 таблеток за 15 минут). Изменение числа применяемых таблеток может быть критерием эффективности других антиангинальных средств. Принимая таблетку, надо прекратить физическую нагрузку, желательно сидеть с опущенными вниз ногами. При приеме НГ под язык в дозе 0,3-0,5 мг в крови он определяется через 15 секунд, и его концентрация достигает максимума через 5 минут. Имеется четкая корреляция между концентрацией препарата в крови и его гемодинамическим эффектом. НГ быстро метаболизируется в печени и эритроцитах и его метаболиты также обладают вазодилатирующей активностью. $T_{1/2}$ составляет 4-5 минут. Если приступ стенокардии не проходит, НГ назначают повторно каждые 5 минут. Больного нужно предупредить о возможном побочном действии лекарства (головная боль, артериальная гипотония) и правилах хранения – в непрозрачных для света флаконах (и не более 6 месяцев). Кроме таблеток, сублингвально используют 1% спрей НГ.

Имеются препараты для внутривенного введения – как отечественные (1% и 0,1% растворы, так и зарубежные (*нитро* – по 5 мг в 1 мл в ампулах 2 и 5 мл, *перлинганил* – по 1 мг в мл в ампулах по 10 и 50 мл, нитростат и др.)). Их вводят в острой стадии ИМ (при отсутствии выраженной гипотонии), при сочетании ИМ с застойной сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией, при отеке легких, при нестабильной стенокардии, используя специальные системы. Начинают введение с 10-20 мкг/мин, повышая скорость введения каждые 10 мин (можно – до 200-300 мкг/мин) до наступления эффекта. Нельзя при этом допускать резкого снижения АД – САД не ниже 100 мм Нг. НГ можно применять профилактически (перед ситуацией, обычно вызывающей приступ – холод, волнение, физическая нагрузка). Иногда здесь выгодно применить мази и пластыри с НГ – действуют долго, но способствуют быстрому развитию толерантности и весьма дороги. Эти формы более целесообразно использовать на ночь у больных с сопутствующей сердечной недостаточностью. Пролонгированные формы НГ – *нитрет*, *нитромак*, *нитродур* и др. вводят внутрь (также имеются трансдермальные формы), обычно 1-2 раза в день – биодоступность их хуже, применяются редко.

Толерантность к НГ возникает редко, обычно через 2 недели непрерывного приема (эффект снижается наполовину). Для восстановления чувствительности к нитратам больного на 2-3 дня переводят на другие препараты. Полезными являются даже недлительные перерывы в приеме НГ (12 часов, просто ночной перерыв). Лучше повышать дозы, чем кратность приема. В то же время существует мнение, что снижение эффективности

НГ скорее говорит о возникновении нестабильной стенокардии и требует срочной коррекции лечения. Введение донаторов SH-групп, которое с теоретических позиций пытались использовать для снижения толерантности, оказалось малоэффективным. В развитии толерантности отводят роль снижению почечного кровотока, повышению продукции контрфакторов (в частности, АПФ), повышению ОЦП за счет венодилатации.

Нитраты пролонгированного действия могут быть добавлены к ББ в случае их недостаточной эффективности при стабильной стенокардии или используются самостоятельно.

Изосорбида динитрат (нитросорбид, изокет, кардикет) — наиболее применяемый в мире нитрат продолжительного действия. Как и другие препараты этого типа, используют при выраженной стенокардии (частые тяжелые приступы). При пероральном введении действует через час, при сублингвальном — быстрее; в аэрозоле действует почти так же быстро, как НГ, но значительно дольше — 1,5-2 часа. Биодоступность в среднем — около 40% с очень большими разбросами, возрастает при нарушенной функции печени. Помимо вен, может умеренно расширять артерии, что помогает в ситуации низкого сердечного выброса. Диапазон доз широк: эффективная разовая доза от 5 до 100 мг — у большинства — 10-20 мг. Терапевтическая концентрация поддерживается при двукратном приеме. **Регулярный прием 4 раза в сутки ведет к быстрому развитию толерантности**, гораздо чаще, чем у НГ (до 60% больных, хотя полная толерантность — не более, чем у 15%). При этом даже временная отмена препарата может вызвать синдром отмены и на фоне обострения ИБС обычно не применяется. В то же время у пожилых лиц при длительном приеме метаболизм может угнетаться, что требует снижения доз. Имеются пролонгированные формы (изокет-ретард, имдур и др. — 40-60 мг в день) — принимать не чаще 2 раз: утром и через 6-8 часов («асимметричная» схема). Биодоступность — до 90%. Эффективный отечественный препарат — *динитросорбилонг* предназначен для аппликаций на десну.

Основной метаболит изосорбида динитрата — *изосорбида мононитрат* (монозид, моночинкве, оликард) — используется в качестве самостоятельного препарата, причем **только профилактически** в таблетках по 10-50 мг 2 раза в сутки. Он всасывается в 2 раза лучше нитросорбида (примерно 80% введенной дозы, по некоторым данным — практически полностью) и не разрушается в печени. Тем не менее, за счет различий в чувствительности рецепторов вариabильность его эффективности примерно такая же, как у изосорбида динитрата. Соответственно, надо подбирать дозу. Толерантность к нему возникает несколько реже, особенно при «асимметричной» схеме назначения. Пролонгированные формы (таблетки по 50 и 100 мг) вводят однократно, их биодоступность несколько ниже.

Комбинированные препараты, где обычный НГ сочетается с медленно высвобождающимися формами, чаще используются в отечественной практике (*сустак, нитронг*). При их приеме следует учитывать, что таблетки не

разжевывают и эффективны только дозы «форте» (порядка 6,5-13 мг), что сустав может вторично снижать коронарный кровоток, имеется большая вариабельность эффекта и в целом — низкая биодоступность (около 10%). *Тринитролонг* в аппликациях на десну действует как будто бы более стабильно (всасывание можно ускорить, полизав пластинку). *Эринит* считается малоэффективным, но можно попытаться его использовать, уповав на индивидуальную чувствительность. Все нитраты, как указано ранее, обладают слабым антиагрегантным эффектом, но настоящих антиагрегантов заменить не могут.

Побочные эффекты нитратов: головная боль (но она — и критерий эффективности; другие критерии — учащение ЧСС на 7-10 ударов в мин, снижение систолического АД на 10-15%, естественно, снижение частоты приступов); выраженное снижение АД с головокружением, иногда — обморочным состоянием (выше риск — на фоне приема алкоголя, при часто практикуемом сочетании нитратов с БКК типа нифедипина, возможно вторичное снижение коронарного кровотока). Есть данные, что прием НГ с валидолом или ментолом ослабляет головную боль. **Раньше считалось, что нитраты могут повысить внутриглазное давление, но последние данные этого не подтверждают.** При резком прекращении введения нитратов, как уже упоминалось, может проявиться синдром отмены — с возникновением приступов стенокардии и даже инфаркта миокарда. Нитраты противопоказаны при остром инфаркте правого желудочка, при низком центральном венозном (ниже 4-5 мм) и артериальном (ниже 100/60) давлении, кровоизлиянии в мозг, повышенном внутричерепном давлении. Изосорбида мононитрат не назначают беременным. На фоне приема нитратов опасен силденафил (виагра) — средство для борьбы с эректильной дисфункцией и аналогичные препараты.

Аналогом нитратов по механизму действия считается *молсидомин* (корватон — 2-8 мг в сутки), содержащий в структуре азот. Его метаболит — линсидомин — является донатором SH-групп, причем, в отличие от нитратов, не требует участия ферментов, поэтому молсидомин может быть активен при толерантности к нитратам. Эффект проявляется через 15-30 мин, длится от 1 до 6 часов (чаще — 3-4). Критерий эффективности — снижение САД на 10-20 мм через 1-2 часа. У больных с поражениями печени эффект, как и от нитратов, может быть выше.

Блокаторы медленных кальциевых каналов (БКК) — традиционно считаются одной из важнейших групп антиангинальных средств.

За счет уменьшения поступления кальция в клетки снижается активность образования комплекса кальций-кальмодулин и протеинкиназ и ослабляется способность миофибрилл к сокращению, что ведет как к релаксации артериол со снижением постнагрузки, так и к ослаблению сердечных сокращений. В результате — снижение потребности миокарда в кислороде. В эксперименте препараты снижали риск токсического влияния кальция на миокард (кальциевые некрозы, реперфузионные аритмии). Кроме того, препараты оказывают (в отличие от нитратов, ББ) прямое коронарорасширяющее

действие, в связи с чем особенно показаны при вазоспастической стенокардии — при этом от больного требуется прекратить курение, провоцирующее спазм сосудов. Антиангинальное действие оказывают все три основные группы БКК: производные фенилалкиламина, бензтиазепина (верапамил, дилтиазем — дополнительно проявляют гипотензивный и антиаритмический эффект), дигидропиридина (нифедипин и его аналоги, дополнительно — антигипертензивное действие). Действуют медленнее, но продолжительнее нитратов, используются при всех формах стенокардии при стабильном ее течении. К ним меньше возникает толерантность, лучше (особенно у дилтиазема) выражен антиагрегантный эффект. В то же время, в отличие от нитратов и ББ, БКК на фоне обострения ИБС (ОКС, ИМ) не проявляют выраженной защитной активности.

При выборе препаратов следует учитывать, что на фоне верапамила (по структуре сходного с папаверином) проявляется тенденция к брадикардии. Обычная доза его внутрь — 240–360 мг в сутки в три приема. Эффект при вариантной стенокардии проявляется ко 2 неделе. Отсутствует неблагоприятное влияние на метаболизм; способен (как и другие БКК) уменьшать гипертрофию миокарда. Обычный побочный эффект — запоры (иногда — вплоть до паралитического илеуса), может вызвать кардиодепрессивный эффект, особенно при совместном использовании с ББ — следует тщательно контролировать состояние таких больных. Резкая отмена может спровоцировать утяжеление стенокардии.

Дилтиазем (дилзем, кардил) отличается от верапамила более стабильным всасыванием (доза 270 мг в сутки эффективна у большинства больных), меньшим отрицательным влиянием на проводимость (отрицательный дромотропный эффект). Будучи по структуре сходным с аденозином, снижает поступление последнего в эритроциты и образование в них АДФ со снижением эритроцитарного компонента агрегации. Поскольку эффект верапамила и дилтиазема во многом напоминает действие ББ, их можно использовать, когда последние противопоказаны, малоэффективны или плохо переносятся (у больных без СН!). При этом сочетание верапамила и ББ опасно — может усилить левожелудочковую недостаточность.

Неоднозначно отношение к БКК — производным дигидропиридина. В ряде исследований показано, что применение нифедипина короткого действия в больших дозах повышает смертность больных ИБС. При резкой отмене — учащаются эпизоды безболевой ишемии. В исследовании MIDAS (Multicenter Isradipin Diuretic Atherosclerosis Study) БКК *исрадипин* давал в 4 раза больше госпитализаций и инфарктов, чем гипотиазид. В то же время для препаратов длительного действия (амлодипин, фелодипин, пролонгированный нифедипин) такой тенденции не отмечено. Более того, есть мнение, что из антиишемических препаратов у больных с СН только амлодипин (и нитраты) не ухудшают насосную функцию сердца.

Нифедипин противопоказан при аортальном стенозе и гипертрофической кардиомиопатии. Может ухудшить почечный кровоток. Совместное

применение с нитратами повышает риск тахикардии и гипотонии. В целом эффективность БКК при ИБС явно ниже, чем ББ.

Результаты крупных контролируемых клинических испытаний последних лет доказывают высокую целесообразность применения у больных ИБС ингибиторов АПФ. Они снижают число инфарктов, уменьшают объем левого желудочка, препятствуют его гипертрофии и процессам «ремоделирования», во многом определяющим неблагоприятный прогноз. **Особенно полезны ИАПФ при Q-инфарктах с низкой фракцией выброса.** Кроме того, ИАПФ обладают антиатерогенным потенциалом (см. ниже).

Антиагреганты

Агрегация тромбоцитов (обычно над поврежденной бляшкой) играет ключевую роль в образовании артериальных тромбов, в том числе — коронарных (так называемые «белые» тромбы, в отличие от венозных — «красных», состоящих в основном из эритроцитов и нитей фибрина). Цепочка агрегации включает ее индукцию (наиболее изученные индукторы — АДФ, эпинефрин (адреналин), коллаген, тромбин, серотонин) за счет воздействия на рецепторы тромбоцита с последующим выделением ионов Ca , активацией фосфолипаз, ЦОГ и образованием тромбоксана A_2 . Поступление Ca в цитоплазму вызывает переход ряда фосфолипидов (фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин) в наружный листок мембраны тромбоцита с увеличением отрицательного заряда и резким ускорением тромбоза. При этом играет роль и состояние клеток эндотелия, в которых, помимо окиси азота, имеется ряд факторов, препятствующих агрегации и гемокоагуляции (АДФ-аза, простаглицлин, протеин С, ингибитор активатора плазминогена и др.). При повреждении эндотелиальная клетка теряет тромборезистентность.

Наиболее масштабно при лечении ИБС применяется **ацетилсалициловая кислота (аспирин)**. **Необратимо блокируя ЦОГ-1, препарат подавляет активность тромбоксана A_2 , способствующего адгезии и агрегации тромбоцитов,** поэтому тромбоциты теряют способность к агрегации на весь период своего существования (7 суток). Всосавшись в кровь, аспирин контактирует с тромбоцитами в мезентериальных сосудах и этого оказывается достаточно для клинического эффекта. Пройдя через печень, он метаболизируется (деацилируется) и в дальнейшем антиагрегантного эффекта не дает. При этом вполне эффективными оказываются небольшие дозы (60-300 мг в сутки), причем их можно назначать и прерывисто — через 2-5 дней. Многоцентровые исследования аспирина отечественного производства в этом плане не проводилось. Применение больших доз не усиливает антиагрегантного эффекта, но существенно повышает токсичность. Кроме того, большие дозы аспирина подавляют активность простаглицлина (простаглицлина I сосудистой стенки с антиагрегантными свойствами), правда, в эндотелиальных клетках, в отличие от тромбоцитов, синтез простаглицлинов быстро восстанавливается.

При нетрансмуральном инфаркте миокарда применение аспирина снижает риск повторных инфарктов примерно в 2 раза, смертность — на 25%. В международных рекомендациях подчеркивается, что **аспирин необходимо назначать всем больным с острым коронарным синдромом (ОКС), у которых нет противопоказаний**, независимо от проведения тромболитической терапии. Обычная суточная доза 125 мг или, реже, 250 мг, причем при первом приеме таблетка перед проглатыванием должна быть разжевана. Применение аспирина позволяет предотвратить в целом 24 смерти на 1000 леченных; при сочетании с тромболитической терапией эффективность обоих вмешательств возрастает. Хотя для аспирина, в отличие от тромболитической терапии, нет определенных свидетельств зависимости эффекта от времени начала лечения, предлагается принимать препарат как можно раньше после выявления ОКС. Есть данные, что регулярный прием аспирина (16 и более раз в месяц) снижает и число ишемических инсультов. Правда, в острых ситуациях в неврологии аспирин как антиагрегант применяется в достаточно больших дозах.

К противопоказаниям относят повышенную чувствительность, кровоточащую язвенную болезнь желудка, тяжелое заболевание печени, вазоспастическую стенокардию. Указывают на возможность бронхоспазма у астматиков. В «антиагрегантных» дозах аспирин в меньшей степени проявляет обычные для него побочные эффекты (в первую очередь, эрозийный). Вместе с тем отмечено, что он может несколько снижать антиангинальный эффект нитроглицерина — нужна коррекция дозы последнего (см. также лекцию по противовоспалительным средствам).

Позднее вошел в практику *тиклопидин* (тиклид) — производное тиенопиридина. В основе эффекта — торможение активации гликопротеидных комплексов и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, за счет блокады рецепторов их мембран к АДФ. В достаточно серьезных исследованиях была показана способность препарата снижать смертность от инфаркта миокарда, инсульта (в дозе 500 мг в день). Антиагрегантный эффект проявляется через 1–2 дня после начала применения, длится 4–8 суток. Однако действие развивается медленно, при ИМ и нестабильной стенокардии малоэффективен. У 10% больных, принимающих препарат, возникают поносы, отмечены сыпь, нейтропения, возникает острый артрит. С введением в практику клопидогрела утратил свои позиции, хотя результаты отдельных исследований дают основание к его «реанимации».

Клопидогрел (плавикс) — 1 таблетка (75 мг) в сутки — близок к тиклопидину по механизму действия и практически предлагается как его современная альтернатива, поскольку менее токсичен. Селективно и необратимо блокирует связывание АДФ с рецептором тромбоцитов, а также влияет на АДФ-зависимую активацию гликопротеидного комплекса — основного рецептора фибриногена. Несколько активнее аспирина. Эффект

развивается через 2 часа, стабилизируется к 3 суткам приема и продолжается неделю после отмены препарата. Может вызвать диспепсические расстройства, обострение язвенной болезни. **Применяют при наличии противопоказаний к аспирину либо в дополнение к нему**, что может улучшить клинические результаты, в особенности у больных, перенесших аортокоронарное шунтирование либо стентирование коронарных сосудов — клопидогрел в сочетании с аспирином вводят несколько месяцев в послеоперационном периоде. Недавно в ряде стран начал применяться *празугрел* — более активный аналог клопидогрела. У больных ИБС антиагреганты, в первую очередь аспирин, нужно вводить «неопределенно долго».

Дипиридамол (курантил) влияет на аденозиновые механизмы агрегации: снижает влияние АДФ и **блокирует фосфодиэстеразу**, разрушающую цАМФ, обладающий антиагрегантным эффектом, а также аденозиндеаминазу, расщепляющую аденозин. Последний вызывает вазодилатацию и подавляет агрегацию. По эффективности — ниже аспирина (действует в дозе 300–400 мг в сутки, во многих странах признанием не пользуется), в больших дозах оказывает «обкрадывающий» эффект (перераспределение крови из ишемизированных в здоровые зоны миокарда), внутривенная инфузия значительных доз может вызвать явления асинергии желудочков. Вместе с тем, при комбинации с аспирином дипиридамол может усиливать его действие. В нашей стране препарат достаточно популярен, а для профилактики инсультов примерно равноэффективен с аспирином. Он не повреждает слизистую желудка, может использоваться при непереносимости аспирина. **Противопоказан при выраженной гипотонии, атеросклерозе коронарных сосудов, нарушениях ритма, ОКС. В основные стандарты фармакотерапии ИБС не входит.**

Большое значение в возникновении агрегации и тромбоза имеет **состояние рецепторов тромбоцитов (РТ)**, представляющих собой гликопротеиды в составе их клеточных мембран. РТ, «узнающим» наибольшее количество лигандов (фибриноген, фибронектин, фактор Виллебранда), **является IIb/IIIa**. В последние годы созданы его блокаторы, например, *абциксимаб* (*реопро*), *эптифибатид*, *тирофибан*. Блокада этих РТ, помимо антитромботического эффекта, улучшает «заживление» бляшки. По механизму действия эти препараты выгодно отличаются от ацетилсалициловой кислоты, так как блокируют большинство известных путей активации тромбоцитов. Снижают риск тромботических осложнений у больных ИБС **при операциях реваскуляризации миокарда** — при этом их вводят внутривенно в сочетании с введением аспирина и гепарина. Могут вызывать кровотечения, тромбоцитопению.

Общие противопоказания к назначению антиагрегантов: геморрагические диатезы, заболевания печени, язвенные поражения пищеварительного тракта.

Антикоагулянты

В сочетании с антиагрегантами используются у больных ИБС в основном в острых ситуациях (ОКС, ИМ).

Гепарин (ингибитор тромбопластина, ряда других факторов свертывания за счет образования комплекса с антитромбином III) — наиболее мощный прямой антикоагулянт, сохраняет значение как для предупреждения ИМ (в первую очередь при нестабильной стенокардии), так и для ограничения процессов тромбообразования при уже возникшем инфаркте. В первом случае проводят капельное введение со скоростью 1000 ЕД/час в течение суток, что эффективно контролирует ишемию (в особенности в сочетании с аспирином). Во втором случае начальное внутривенное введение стандартного гепарина (примерно 20000 ЕД) сопровождают ежедневным двухразовым подкожным введением, обычно по 5000 ЕД, в область передней верхней подвздошной ости (существуют и иные методики). Показателем эффективности гепарина считается удлинение времени свертывания (в лаборатории определяют активированное частичное тромбиновое время — АЧТВ) примерно в 2 раза от нормы. Для более четкого дозирования гепарина в ряде клиник определяют уровень его «кофактора» — антитромбина III: при низком его содержании доза гепарина должна повышаться. В широкой практике такое исследование пока используется нечасто. Гепаринотерапия больных ИМ обычно длится примерно неделю.

Использование гепарина затрудняет множество противопоказаний с точки зрения опасности геморрагий (язва желудка, туберкулез, опухоли, высокая гипертензия и др.). При передозировке гепарина вводят его антагонист — протамина сульфат — полипептид, на 2/3 состоящий из аргинина. Следует помнить, что он также дает иногда побочные эффекты (анафилактикоидные реакции, гипотензию, вазоконстрикцию в малом круге, тромбоцитопению).

В настоящее время в клинике появились хроматографически очищенные низкомолекулярные гепарины (в России зарегистрированы *эноксапарин* — клексан, *далтепарин* — фраксин, *надропарин* — фраксипарин). В отличие от нефракционированного гепарина, они блокируют начальные этапы свертывания, связанные с активацией фактора Виллебранда (Ха), оказывая преимущественно профилактическое действие; меньше риск геморрагических осложнений. Их активность против фактора Ха, 1 ЕД которого ведет к образованию 50 ЕД тромбина, в 2-5 раз выше, чем против тромбопластина (фактора IIa). Действуют длительно, считается возможным вводить их один раз в день, причем даже без лабораторного контроля, нет синдрома отмены, ниже риск тромбоцитопении. Биодоступность при подкожном введении до 90% — у гепарина примерно 20%.

Пока что низкомолекулярные гепарины чаще применяют для профилактики тромбозов легочной артерии и периферических сосудов, но появились доказательные данные и о применении при ИБС (энок-

сапарин — при ОКС — 1 мг/кг через 12 часов). Правда, уже небольшое увеличение дозы (на 25%) в 4 раза повышает число геморрагий, причем протамина-сульфат в этой ситуации менее эффективен. Длительное их применение, по некоторым данным, повышает риск развития тяжелых кровотечений.

Фондапаринукс натрия (арикстра), напротив, используется в первую очередь именно при ИМ либо ОКС. Связывается с антитромбином III, резко усиливая блокаду X фактора. Опыт использования в России пока невелик, хотя в принципе препарат эффективен и малотоксичен, возможно как подкожное, так и внутривенное введение. При возникновении тромбоцитопении (ниже 100000 в мл) препарат рекомендуют отменять.

Слегка отличающийся по структуре и механизму действия от гепарина **сулодексид** (относят к так называемым гепаранам) можно длительно вводить внутрь.

При остром ИМ существенную позитивную роль играет введение тромболитиков. **Чем раньше оно начато (оптимально — 1-4 часа), тем больше шансов восстановить кровоток** (при ликвидации возникшего тромбоза через 30 мин — гибнут лишь отдельные кардиомиоциты, через час — возникает некроз внутренней трети миокарда, через 3 — среднего слоя, через 6 — формируется трансмуральный некроз). Тромболитики используют лишь при наличии подъема сегмента ST на ЭКГ. Мощно действует рекомбинантный тканевый активатор плазминогена (ТАП — в организме содержится в сосудистом эндотелии) — препарат **alteплаза**, к тому же он не иммуногенен. Еще один новый тромболитик **тенектеплазу** (метализе) можно вводить болюсом, что упрощает его использование в условиях неотложной помощи, ускоряет эффект и повышает шансы сохранить больший участок ишемизированного миокарда. В нашей стране применяют и более старые препараты — активаторы эндогенного плазминогена — **стрептокиназу** (стрептаза, стрептодеказа) в дозе 1500000 ЕД внутривенно или менее аллергогенную **урокиназу**. К новым препаратам относят и **проурокиназу** — не вызывает системного тромболизиса. Профилактика аллергии — введение ГКС. Препараты вводят вначале болюсом, затем инфузионно в течение часа. Как правило, комбинируют с гепарином и аспирином (золотой стандарт). Особенно показаны тромболитики пожилым больным, при переднем инфаркте — удается предотвратить до 30 смертей на 1000 леченных. Основная опасность — геморрагический инсульт, кровотечение.

Альтернативой тромболитической терапии у больных, которым она не показана (возраст старше 70 лет, госпитализация позже 6 часов, систолическое АД выше 200 мм Hg, введение стрептокиназы за последние полгода) может быть внутривенное введение хлорида или сульфата магния (струйно, затем капельно в течение 2 суток всего примерно 20 г в 5% глюкозе); по ряду данных смертность существенно снижается. Применение антикоагулянтов непрямого действия (**варфарин**, **аценокумарол** (синкумар), при ИБС в большинстве стран сейчас ограничено — считается, что

риск осложнений превышает пользу, однако появились и альтернативные точки зрения. Чаще непрямые антикоагулянты вводят при лечении мерцательной аритмии или (пожизненно) после реконструктивных операций на клапанах сердца, ориентируясь на показатели свертывания. (МНО — международное нормализованное отношение — должно равняться 2–3).

Кроме борьбы с тромбозом (антикоагулянты, антиагреганты, тромболитики), фармакотерапия ИМ включает и другие достаточно известные направления, часть из которых упомянута ранее:

- **купирование болевого синдрома** (боль провоцирует тахикардию и гипертензию через симпатические механизмы) — нитроглицерин, в случае неэффективности его трехкратного введения — наркотические анальгетики в вену (*морфин* 1–4 мг каждые 5–10 мин, хуже — *промедол*). Ваготонию блокируют *атропином*. Пожилым морфин вводят в половинной дозе. Другие варианты купирования боли нецелесообразны;
- **профилактика рвоты** (в том числе лекарственного генеза) — препараты типа *метоклопрамида*, производные фенотиазина, при возбуждении диазепам — под контролем АД;
- **ограничение размеров инфаркта** (нитраты, β -блокаторы, оксигенотерапия);
- **борьба с ранними осложнениями** (антиаритмические препараты, инотропные средства).
- **борьба с поздними осложнениями** (ГКС, ингибиторы АПФ, аспирин).

Особенно следует еще раз подчеркнуть роль ингибиторов АПФ — только эта группа уменьшает структурную деформацию сердца после ИМ. Наиболее полезны препараты при низком сердечном выбросе (фракция выброса $< 0,4$), при сердечной недостаточности, при переднем Q-инфаркте, у женщин, в пожилом возрасте, при сопутствующей гипертензии, сахарном диабете. Позитивно влияют на размер перинфарктной зоны.

Гипохолестеринемические средства

Особое место в профилактике и лечении ИБС отводится **гиполипидемическим препаратам**, влияющим на процессы атерогенеза.

Естественно, атеросклероз поражает не только коронарные сосуды. В частности, атеросклеротическое поражение аорты ведет к снижению ее эластичности, выключению рефлексотенных депрессорных зон. Поражение устьев сонных артерий нарушает мозговое кровообращение. Хорошо известны последствия атеросклероза сосудов конечностей и брыжейки.

Биохимическим показателем результативности гипохолестеринемических препаратов является повышение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и главное — снижение уровня холестерина атерогенных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Хорошей иллю-

страцией эффективности считается и снижение уровня общего холестерина (ОХ). Ориентировочно желательные уровни: ЛПВП > 65 мг/дл; ЛПНП < 130 мг/дл; ОХ < 200 мг/дл. При этом делается несколько измерений, чтобы избежать лабораторных ошибок и учесть сезонные и индивидуальные колебания уровня ОХ. При явно высоком (> 260) или явно низком (< 180) его уровне повторных измерений не требуется.

В последние годы основными считаются клинические критерии эффективности: повышение выживаемости больных ИБС, снижение числа первичных либо повторных инфарктов, сроков госпитализации. Показано, что для получения клинически значимых результатов гипохолестеринемическая терапия должна носить «агрессивный» характер: у больных с гиперхолестеринемией уровень ЛПНП нужно снижать на 30-40%. Более того, наличие ИБС служит показанием к назначению гипохолестеринемических препаратов даже при нормальных цифрах ОХ. Фоном, повышающим эффективность этой группы лекарств, является гипохолестеринемическая диета с ограничением желтков, печени, жирных сортов мяса и т. п., которая, однако, сама по себе к достаточному эффекту не ведет. Определенное позитивное влияние оказывают систематические упражнения (ходьба, бег, велосипед, плавание), повышающие уровень ЛПВП.

Наиболее современной группой препаратов, способных к «агрессивному» воздействию, является группа *статинов*. Эти препараты блокируют в печени активность одного из ключевых ферментов синтеза холестерина — глутарил-КоА-редуктазы (на этапе синтеза мевалоновой кислоты). При этом эффективны очень низкие дозы статинов (несколько миллиграммов). Поскольку холестерин необходим организму (гормоны, компонент мембран), в ответ на резкое снижение его синтеза усиливается захват печенью из крови богатых холестерином ЛПНП за счет связывания их апопротеинов — белковой части — с помощью специальных рецепторов, что, в свою очередь, вносит вклад в снижение уровня холестерина. Умеренно повышается уровень ЛПВП. Одно из первых лекарств такого ряда — *ловастатин* (мевакор) — используется в основном для первичной профилактики ИБС. *Симвастатин* (зокор), зарекомендовал себя как жизненно спасающий препарат у больных ИБС в многоцентровых клинических исследованиях (снижение общей смертности на 30%, а коронарной — более чем на 40%). При этом доза препарата составляла 20-40 мг в день, а эффект проявлялся уже через 6 месяцев. Более мощный препарат *аторвастатин* (липримар) помимо холестерина, снижает и уровень триглицеридов. Еще более выраженный гипохолестеринемический эффект проявляет *розувастатин* (крестор). В недавно закончившихся исследованиях подтверждена его высокая эффективность как при вторичной, так и при первичной профилактике ИБС, а также противовоспалительный эффект. *Симвастатин*, *аторвастатин* и *розувастатин* в настоящее время занимают среди гиполипидемических средств лидирующие позиции. Реже используются *правастатин* (липостат) — менее липофилен,

меньше проникает в ЦНС и *флувастатин* — значительно более слабый препарат.

Статины подтвердили свою клиническую эффективность (снижение числа коронарных событий) в хорошо организованных многоцентровых исследованиях (ACAPS — ловастатин, 4S, HPS — симвастатин, REGRESS, CARE, LIPID — правастатин, JUPITER, ASTEROID — розувастатин и др). Отмечены и позитивные ангиографические изменения. **При наличии ИБС или ее эквивалентов статины назначают немедленно.**

Помимо уменьшения размеров атеросклеротической бляшки с увеличением просвета сосуда, **эффективность статинов определяется также «стабилизацией» бляшки:** повышением ее прочности за счет фиброзного компонента со снижением риска разрыва, ведущего к вторичному тромбообразованию с возникновением ОКС или ИМ (снижается тромбогенный потенциал), замедлением образования «пенистых» клеток (макрофагов, захвативших ЛПНП) — основы рыхлого липидного компонента бляшки, а также восстановлением способности эндотелия пораженного сосуда (дисфункцию которого вызывают окисленные ЛПНП) выделять релаксирующие факторы. Неповрежденный эндотелий необходим для вазодилатирующего эффекта ацетилхолина — при лечении симвастатином вазодилатация на ацетилхолин усиливается уже через месяц лечения. В последние годы выявлены дополнительные «плеотропные» эффекты статинов, в частности, противовоспалительный за счет антагонизма с цитокинами. По общему мнению, **статины должны назначаться всем больным ИБС**, причем на неопределенно долгое время, практически — пожизненно. В России это наталкивается на трудности экономического плана в связи с высокой стоимостью препаратов.

При лечении статинами следует **контролировать функцию печени** (обычно уровень трансаминаз) **и не комбинировать их с фибратами** во избежание **миопатий**. В тяжелых случаях может развиваться рабдомиолиз с поражением почек. У больных старше 70 лет побочные эффекты — чаще, у них надо активнее корректировать диету и лишь затем подключать статины.

Другие группы гипохолестеринемических средств гораздо менее эффективны или более токсичны. Все же определенное практическое применение имеют и они.

Фибраты были одной из первых групп использованных в практике гипохолестеринемических средств, хотя лучше снижают уровень не холестерина, а триглицеридов. Нарушают синтез в печени ЛПОНП, соответственно снижается и уровень ЛПНП, повышают уровень ЛПВП. Имеется неблагоприятный опыт использования первого из них — клофибрата, который, снижая уровень холестерина, в то же время повышал общую смертность за счет учащения случаев желчно-каменной болезни и канцерогенного эффекта. В настоящее время используют *безафибрат*, *ципрофибрат* и *гемфиброзил*. Они значительно слабее статинов, используемая доза — около 1 грамма в сутки, снижение холестерина ЛПНП значительно

менее выражено. Основное применение их (в частности, гемфиброзила) — высокая триглицеридемия с угрозой острого панкреатита. Могут вызывать аритмии, миопатии (с повышением активности креатинфосфокиназы), боли в эпигастрии. Повышают риск кровотечений от антикоагулянтов.

Никотиновая кислота (за рубежом в виде препарата «ниацин») снижает на 15-20% уровень ЛПНП, нарушая синтез апопротеинов. Заметно повышает уровень ЛПВП. Однако этот эффект наблюдается лишь от очень высоких доз (выше 2 г в сутки), в которых препарат оказывает выраженное токсическое действие: сосудистые реакции с чувством жара и зудом, гипергликемия, обострение язвенной болезни, симптоматика поражения печени, аритмогенный эффект. Возможно, поэтому на уровень общей летальности никотиновая кислота позитивно не влияет, а более 50% больных от ее приема вскоре отказываются. Главное преимущество препарата — сравнительная дешевизна. Недостатки пытаются преодолеть созданием медленно высвобождающихся форм. В мировой практике используется ограниченно. В России предлагается «эндурацин», зарегистрированный как пищевая добавка — 2 г в сутки.

Секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы). Основной препарат группы — **холестирамин**, реже применяют **холестипол**. Связываясь с желчными кислотами в кишечнике, снижают на 10-15% их реабсорбцию (обычно достигающую 98%). В связи с этим холестерин в печени расходуется на построение новых желчных кислот и не включается в ЛПОНП (из которых затем образуются ЛПНП). В результате уровень ОХ и ЛПНП в крови снижается на 15-20%, уровень ЛПВП слегка повышается. Для получения такого эффекта холестирамин (вазолан, квсстран) необходимо вводить в дозах 10-20 г в сутки. Препараты имеют неприятный вкус, могут вызвать тошноту, метеоризм, запоры. Снижают всасывание не только желчных кислот, но и витаминов, лекарственных препаратов, поэтому другие лекарства следует применять за час или через три-четыре часа после приема секвестрантов. Могут повысить уровень триглицеридов. В целом же препараты малотоксичны и **могут быть добавлены к статинам** при недостаточной эффективности последних. В РФ не зарегистрированы.

Новой группой являются блокаторы всасывания холестерина, представленные препаратом **эзетимиб**, однако единого мнения о его клинической ценности пока нет.

Следовательно, основной группой препаратов для снижения уровня холестерина следует считать статины. Необходимо еще раз подчеркнуть, что эти средства нужно применять регулярно и длительно, практически — пожизненно. При этом не следует опасаться «избыточного» снижения уровня холестерина, что ранее связывали с повышенным риском возникновения рака, самоубийств и т. п. — при более тщательном изучении проблемы эти возможности отвергнуты. В частности, в мозге содержание холестерина чрезвычайно стабильно — он обновляется за 77 лет. У вегетарианцев

уровень холестерина очень низок, а смертность среди них в 2 раза ниже, чем в общей популяции.

Активность препаратов «трофического действия» при ИБС невысока. Определенное значение имеют *инозин* (рибоксин) — используется в основном в России, кофермент Q, цитохром C (цитомак), *триметазидин* (предуктал), проявивший эффект в условиях контролируемых испытаний — улучшает утилизацию глюкозы с одновременным снижением использования миокардом жирных кислот. Назначают при неэффективности, противопоказаниях к основным антиишемическим средствам либо в дополнение к ним. Заменять их триметазидином неправильно. Российским аналогом является *этилметилгидроксипиридина сукцинат* (мексикор, мексидол). Требуется дополнительного изучения как с клинических, так и с фармакоэкономических позиций. Теоретически могут оказать позитивный эффект пиридоксин, кобаламин, фолиевая кислота, снижающие уровень гомоцистеина. Роль «традиционных» средств (АТФ, кокарбоксилазы) сомнительна. Фосфаден, основу которого составляет АМФ, усваивается лучше, чем АТФ и, возможно, дает мембраностабилизирующий и дезагрегантный эффект.

Таким образом, арсенал лекарственных средств «доказательной медицины» при ИБС достаточно широк, чем во многом объясняется достигнутый уровень снижения летальности и повышения качества жизни больных.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Какая из основных групп антиангинальных средств **не показана** при ОКС?
2. Опишите алгоритм приема нитратов при приступе стенокардии
3. Когда вместо нитратов целесообразно использовать молсидомин?
4. Какой нитрат представляется Вам наиболее универсальным?
5. Назовите 3 препарата, которые Вы, скорее всего, сразу же используете у больного с ОКС.
6. Как бороться с толерантностью к нитратам?
7. Главное отличие между изосорбида ди- и мононитратом?
8. Что такое «асимметричная» схема назначения нитратов?
9. Что повышает риск гипотонии от нитратов?
10. ББ и ОИМ: в чем, по-Вашему, основной принцип использования?
11. Как долго используют ББ при ИБС?
12. Что снижает эффективность ББ при ИБС?
13. При каком варианте ИБС наиболее показаны БКК?
14. Главное отличие верапамила от нифедипина (ЧСС)?
15. В чем смысл назначения ИАПФ больным ИБС?
16. Назовите 3 основных антиагреганта.
17. Назовите 3 преимущества низкомолекулярных гепаринов (НМГ) перед нефракционированным.

18. Какой НПВС снижает антиагрегантный эффект аспирина?
19. Назовите 2 препарата НМГ.
20. Перечислите 5 основных фармакотерапевтических направлений при ОИМ.
21. Каким больным ИБС следует назначать статины?
22. Что такое «плеотропный эффект» статинов?
23. Что будете контролировать у больного после назначения статинов?
24. Чем можно усилить гипохолестеринемический эффект статинов?
25. Что Вы понимаете под «первичной конечной точкой» при оценке действия статинов?

КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТЫ

1. Основной механизм эффекта всех антиангинальных лекарств:
 - а) снижение потребности миокарда в кислороде;
 - б) активное расширение коронарных сосудов;
 - в) выраженный антиагрегантный эффект;
 - г) все компоненты в равной степени;
 - д) только б) и в).
2. Показания к внутривенному введению нитроглицерина:
 - а) острый инфаркт миокарда;
 - б) нестабильная стенокардия;
 - в) ИБС в сочетании с сердечной недостаточностью;
 - г) любое из упомянутого;
 - д) только б и в.
3. Толерантность возникает быстрее:
 - а) к стандартному нитроглицерину;
 - б) к нитратам пролонгированного действия;
 - в) при сочетании нитроглицерина с валидолом;
 - г) при любом варианте — одинаково.
4. В отношении изосорбида мононитрата **неверно**:
 - а) метаболит изосорбида динитрата;
 - б) полное всасывание и высокая биодоступность;
 - в) хороший профилактический эффект;
 - г) способен быстро снять приступ стенокардии;
 - д) все утверждения верны.
5. Пропранолол при ИМ:
 - а) предупреждает аритмии;
 - б) снижает размеры ишемизированной зоны;
 - в) усиливает сердечные сокращения;
 - г) все вышеуказанное;
 - д) только а и б.
6. Эффективность БКК при ИБС связана с:
 - а) снижением сократимости миокарда;

- б) расширением артерий, снижением постнагрузки;
 - в) антиагрегантным эффектом;
 - г) коронарной вазодилатацией;
 - д) всем упомянутым.
7. По данным метаанализов нифедипин повышает смертность при ИБС:
- а) короткодействующий;
 - б) у пожилых и старых больных;
 - в) при использовании доз 80 мг и выше;
 - г) при сочетании всех этих факторов;
 - д) все ответы неверны.
8. Антиагрегантный эффект аспирина связан с блокадой:
- а) ЦОГ;
 - б) ЛОГ;
 - в) АПФ;
 - г) АДФ;
 - д) все это имеет значение.
9. К антиагрегантам не относится:
- а) гепарин;
 - б) аспирин;
 - в) дипиридамол;
 - г) тиклопидин;
 - д) все они антиагреганты.
10. Главное преимущество клопидогрела перед аспирином:
- а) эффективность;
 - б) дешевизна;
 - в) низкая гастротоксичность;
 - г) лучше исследован в ККИ;
 - д) преимуществ нет.
11. В алгоритм купирования боли при ОИМ не включают:
- а) нитраты;
 - б) местные анестетики;
 - в) наркотические анальгетики;
 - г) ненаркотические анальгетики;
 - д) б и г.
12. Первичными конечными точками ККИ при ИБС служат:
- а) нормализация размеров сердца;
 - б) параметры гемодинамики и свертывания;
 - в) ранние и отдаленные показатели смертности;
 - г) курсовая стоимость проводимого лечения;
 - д) любое из вышеуказанного.
13. После начала лечения статинами обязательным является контроль активности:
- а) креатинфосфокиназы;
 - б) аминотрансфераз;

- в) глутарил-КоА-редуктазы;
 - г) всех этих ферментов;
 - д) только а и в.
14. При комбинировании статинов с фибратами отчетливо возрастает опасность:
- а) эрозивного гастрита;
 - б) холестаза;
 - в) миопатий;
 - г) депрессии;
 - д) все возможности равнозначны.
15. Негативно влияют на липидный обмен все группы, кроме:
- а) ББ;
 - б) ингибиторов АПФ;
 - в) диуретиков;
 - г) оральных контрацептивов;
 - д) все влияют негативно.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ, ИСПОЛЪЗУЕМЫХ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (СН)

СН, наряду с онкологическими заболеваниями и травматизмом — основная причина смертности в большинстве стран мира. Примерно 25% больных СН умирает через год после установления диагноза, через 5 лет — умирает половина больных (по последним данным — даже через 3 года). Это, в целом, болезнь пожилых людей — ею страдают 6-10% лиц старше 65 лет. В основе СН чаще лежит снижение сердечного выброса (ударного объема), что ведет к нарушению кровоснабжения тканей на периферии (систолическая дисфункция). Причин снижения сократительных функций миокарда много: наиболее типичны — инфаркт миокарда (в 2/3 случаев) либо артериальная гипертензия, кроме того — пороки сердца с нарушениями гемодинамики, воспалительные процессы (обычно — ревмокардит), дистрофии, авитаминоз, анемия. Активно исследуется негативная роль повышенного уровня гомоцистеина, а также ФНО- α , усиливающего катаболизм и кахексию миокарда. Имеются данные о снижении числа β -рецепторов, а также рецепторов к другим кардиостимулирующим факторам (аденозин, эндотелин). Изредка могут играть роль и другие причины, например, резкая брадикардия при полной атриовентрикулярной блокаде.

В последние годы большое значение придают диастолической дисфункции (например, при гипертрофической кардиомиопатии) с нарушением диастолического расслабления, растяжимости и стадии пассивного наполнения. Этот вариант чаще возникает у пожилых женщин с АГ (20-40% больных СН).

Независимо от причины, снижение сердечного выброса ведет к развитию цепочки типичных патофизиологических нарушений, «порочному кругу». Наиболее существенными являются нейро-гуморальные сдвиги, связанные с компенсаторной активацией взаимосвязанных симпатно-адреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) систем: повышается тонус периферических резистивных сосудов (возрастание постнагрузки или перегрузки давлением), снижается их реакция на гипотензивные стимулы — предсердный натриуретический гормон и простагландины; возникает задержка натрия и воды с повышением ОЦП, что усугубляет венозный застой. При этом в период диастолы сердце интенсивно растягивается поступающей венозной кровью (повышение «преднагрузки» или перегрузки объемом), что, в сочетании с нарушениями трофики, ведет к увеличению размеров сердца. Компенсаторная гипертрофия миокарда определяется способностью катехоламинов и ангиотензина усиливать рост миокардиоцитов и повышать продукцию коллагена. В конечном счете за счет хронической гипоксии у больных СН возникают тяжелые дистрофические изменения внутренних органов.

Клиническая картина СН хорошо известна — слабость, одышка, отеки (изолированно или в комбинации); вначале она зависит от преиму-

шественной недостаточности левых или правых отделов сердца, затем различия нивелируются. При этом летальность коррелирует с уровнем в крови как катехоламинов, так и гормонов РААС.

Для коррекции указанных сдвигов используют многие препараты. В связи с основным заболеванием можно применять антибактериальные, противовоспалительные и другие средства. Традиционно используют диуретики, сердечные гликозиды. Чрезвычайно важным вкладом в терапию СН явились ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). В последние годы произошли кардинальные изменения в оценке роли при СН β -адреноблокаторов.

При этом ценность лекарств определяют 2 основных показателя:

1. **Способность уменьшить симптоматику, перевести больного в лучший функциональный класс** (по классификации NYHA — Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) к 1 классу относятся больные с инструментально диагностированными нарушениями выброса, но без клинических проявлений, ко 2-му классу — при появлении симптоматики СН при тяжелой, к 3-му — при легкой нагрузке, к 4-му — в покое; с тяжестью заболевания в известной мере связано и «качество жизни» больных, которому в последние годы придают большое значение.
2. **Способность продлить жизнь больных, уменьшить число умерших за период наблюдения.**

Выбирая препарат, ориентируются и на причину возникновения СН, фармакологический анамнез, в процессе лечения оценивают эффективность и безопасность препарата. Для повышения эффективности любого из препаратов (или их комбинации) требуется **снизить больным потребление соли, исключить курение и алкоголь, по возможности — обеспечить регулярную умеренную физическую активность, снизить избыточную массу тела.** Должны быть исключены или назначаться с особой осторожностью препараты, способные ухудшить насосную функцию сердца: антидепрессанты, антиаритмические (кроме амиодарона), БКК (кроме амлодипина), НПВС, препараты лития.

Ингибиторы АПФ (ИАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину 2 (АТ₂)

(см. также лекцию «Клиническая фармакология средств, используемых при АГ»)

В условиях контролируемых клинических испытаний высокоэффективной при СН оказалась группа ИАПФ как у амбулаторных, так и у стационарных больных при систолической и диастолической дисфункции. **ИАПФ считаются показанными всем больным СН, независимо от тяжести состояния** (от тяжелой до бессимптомной СН, разумеется, с учетом противопоказаний). Видимо, это связано с эффективной блокадой «компенсаторной» нейрогормональной активности, ухудшающей состояние больных.

Связывая АПФ, локализующийся преимущественно в эндотелии легочных капилляров, препараты препятствуют переходу AT_1 в AT_2 , соответственно блокируя вазоконстрикцию, задержку жидкости (со снижением пост- и преднагрузки). Снижается количество циркулирующих катехоламинов (блокада САС), тесно коррелирующее с летальностью больных СН, повышается выработка натрийуретического фактора и почечных вазодилатирующих простагландинов. Снижается и разрушение брадикинина, что также вносит вклад в вазодилатацию.

В отношении большинства ИАПФ показана способность снижать гипертрофию миокарда (при этом восстанавливаются скоростные показатели диастолы), кардиальный фиброз и гиперплазию стенок резистивных сосудов. Другие вазодилататоры (гидралазин, миноксидил) такого эффекта не оказывают. Уменьшение размеров сердца способствует проявлению эффекта сердечных гликозидов. ИАПФ улучшают кровоток в работающих мышцах. Возможно, ИАПФ препятствуют процессам апоптоза, стимулируемого AT_2 (программируемая смерть клетки, отличается от некроза тем, что клетка не разрывается, а наоборот, «герметизируется» за счет липидного фактора на ее поверхности с последующим быстрым фагоцитозом и отсутствием окружающего воспаления; макрофаги не продуцируют провоспалительных цитокинов и активнее вырабатывают противовоспалительные; в клетке из митохондрий выделяется цитохром С — активатор каспаз — особых протеаз).

ИАПФ I поколения — *каптоприл* (капотен), до сих пор считающийся «золотым стандартом» при лечении СН. Эффективность подтверждена во многих контролируемых исследованиях. Недостатки: действует непродолжительно, нужно вводить 3-4 раза в день, содержит SH-группу, с которой ряд авторов связывает возникновение нейтропении и наличие нефротоксического потенциала. Вводить нужно натошак, пища снижает всасывание на 30-40%.

Препаратами 2 поколения с пролонгированным эффектом (достаточно вводить 1-2 раза в сутки) являются *эналаприл* — исследован наиболее детально именно при СН различной степени тяжести, продемонстрировал высокую эффективность и безопасность, *лизиноприл* (в связи с особенностями фармакокинетики особенно показан при сопутствующей печеночной недостаточности), *рамиприл* (более мощное связывание АПФ). Несколько меньше при СН изучены *периндоприл* (более длительное действие, с лучшим влиянием на тканевый АПФ), *фозиноприл* (моноприл), *цилазаприл* и др.

Полное действие препаратов может развиваться к 8-10 дню. Вместе с тем, у ряда больных СН эффект проявляется лишь спустя недели и месяцы. **Даже когда видимого эффекта нет, препараты следует принимать неопределенно долго — риск смерти снижается.** Начинают лечение больных СН с низких доз (эналаприл — 2,5 мг, каптоприл — 6,25 мг — 1/4 таблетки в сутки), постепенно повышая дозу (эналаприл — до 20 мг) вплоть до достижения

эффекта. Четкой связи конечного эффекта с величиной дозы нет, и если у больных существует непереносимость больших доз, то их можно снизить, но лечение продолжать. ИАПФ всасываются независимо от приема пищи. Резко обрывать лечение ими нельзя.

Препараты хорошо сочетаются (и обычно используются совместно) с диуретиками (Д) — фуросемидом, гипотиазидом, сердечными гликозидами, чему способствует их калийсберегающее действие; в отличие от Д не вызывают гипергликемии, атерогенного эффекта. В то же время ИАПФ следует сочетать с осторожностью с калийсберегающими Д (см. лекцию по АГ) либо калиевыми добавками. В последние годы рекомендуется сочетать ИАПФ с ББ. НПВС снижают их эффективность (в отношении аспирина это не доказано). У некоторых больных с декомпенсацией ИАПФ могут ослабить эффективность Д, в этом случае их временно отменяют. При СН на фоне стеногических пороков ИАПФ должны назначаться с особой осторожностью — описан феномен «обкрадывания», видимо, за счет снижения перфузионного давления. В случае СН на фоне острого ИМ наиболее целесообразно вводить их с 3 дня. Используют (наряду с БКК) и при первичной легочной гипертензии.

При возникновении гипотонии в начале лечения снимают ограничения в потреблении натрия, снижают дозы или отменяют Д; обычно гипотония не рецидивирует. Наиболее частый побочный эффект (в 5-10% случаев у больных белой расы, до 50% — у китайцев) — сухой кашель (за счет накопления брадикинина, возможно, субстанции Р и энкефалинов, которые в норме расщепляются АПФ) — появляется на 2-3 месяце применения. Здоровью он не угрожает. ИАПФ противопоказаны у беременных, особенно во 2-3 триместре (нарушают развитие системы РААС у плода); могут вызвать явления ангионевротического отека (помощь — адреналин, ГКС), иногда вызывают лейкопению, нарушение функции почек (чаще — каптоприл в больших дозах, при умеренной азотемии лечение продолжают). У большинства больных, однако, функция почек улучшается. Препараты широко используют у больных с гипертензией и почечной недостаточностью, диабетической нефропатией, при этом прогрессирование поражений замедляется, снижается микроальбуминурия.

Альтернативой ИАПФ при СН в отдельных случаях (в основном при их непереносимости) могут быть препараты группы *зартанов* (*лозартан*, *валсартан*, больше доказательных данных в этом плане для *кандесартана*) механизм действия которых заключается в блокаде рецепторов к ангиотензину-2 (AT_2), а эффекты во многом сходны с ИАПФ. Главное их преимущество — отсутствие кашля. По данным контролируемых испытаний последних лет, эти препараты при СН мало уступают ИАПФ (хотя в более ранних исследованиях расценивались как менее эффективные). Комбинировать блокаторы AT -рецепторов с ИАПФ нецелесообразно.

β-адреноблокаторы (ББ)

Согласно современным представлениям, эта группа должна использоваться практически у всех больных СН при отсутствии противопоказаний, например, бронхообструкции. Ранее их использовали в основном на фоне дефектов диастолы, например, при гипертрофической кардиомиопатии; существовало представление, что при систолической дисфункции они противопоказаны.

Сейчас получены достоверные данные, что при длительной терапии после первичного снижения сердечного выброса ББ могут вторично его увеличить, блокируя процессы ремоделирования (с переполнением кардиомиоцитов кальцием, нарушением расслабления на фоне хронической гипоксии и гиперплазией – кардиомиопатия потребления). К тому же на их фоне ниже риск аритмий. Могут усиливать кардиопротективный эффект ИАПФ, рекомендуется при СН их комбинировать, при этом, по мнению экспертов, комбинация невысоких доз β-адреноблокаторов и ИАПФ лучше, чем монотерапия высокими дозами ИАПФ. Эффективность не зависит от степени дисфункции миокарда.

ББ защищают миокард от избыточной адренергической активации, снижают тахикардию, необходимость в госпитализации, улучшают прогноз жизни. В частности, в исследованиях COPENICUS, CAPRICORN *карведилол* (дилатрансд – неселективный ББ) продемонстрировал четкий жизнеспасаящий эффект у больных как с тяжелой СН, так и на ее начальных стадиях (в раннем постинфарктном периоде). К тому же этот препарат, обладающий дополнительным α₁-блокирующим действием, не оказывает, в отличие от ряда других ББ, негативного влияния на показатели липидного и углеводного обмена. В исследовании CIBIS *бисопролол* на фоне классической терапии СН снижал риск смерти на треть и примерно так же – *метопролол* длительного действия (200 мг однократно – в исследовании MERIT-HF на 4000 больных, досрочно прекращенном ввиду явного благоприятного эффекта).

Начинают лечение с малых доз (примерно в 8-10 раз ниже, чем при АГ), постепенно повышая их в течение 4-6 недель (при идиопатической дилатационной КМП) только после того, как с помощью ИАПФ состояние больного стабилизируется. Улучшение состояния больных наблюдается через 2-3 месяца. При этом лечение ББ рекомендуется проводить «неопределенно долго». При кратковременном введении ББ состояние больных могло ухудшаться – при выраженной декомпенсации препараты временно отменяют. Ценность ББ при диастолической дисфункции, когда больные плохо переносят все остальные кардиотропные препараты, по-прежнему не оспаривается.

Побочные эффекты ББ хорошо известны (см. материал предыдущих лекций). На практике у больных СН, обычно в начале лечения, наблюдают гипотонию (ББ и ИАПФ лучше вводить в разное время), задержку жидкости (увеличивают дозу диуретика), брадикардию и блокады (обычно

бессимптомные). Выраженная слабость в сочетании с периферической гипоперфузией требует отмены препаратов.

Диуретики (Д)

С них ранее традиционно начинали лечение большинства больных СН, а у больных с **отечным синдромом это, безусловно, и сейчас — препараты первого ряда**. Без их применения лишь у немногих больных удастся поддерживать необходимый натриевый баланс. Считается, что **Д показаны всем больным с «симптомной» СН**. Внутривенное их введение эффективно при одышке, кардиальной астме, но и при пероральном введении они действуют быстрее других препаратов — застойные явления исчезают через часы или дни (от ИАПФ — через недели или месяцы). Способны перевести больного в лучший функциональный класс, улучшают качество жизни; позитивное влияние на продолжительность жизни (летальность) четко не установлено (в отличие от ИАПФ). Критерием эффективности Д (наряду с клиникой) считается снижение массы тела. Если она нарастает (3 дня подряд на 0,5 кг) дозу следует увеличить.

Д выводят жидкость, снижают ОЦК, уменьшают периферические отеки, одышку, **снижают венозный возврат и преднагрузку**. За счет выведения натрия из стенок сосудов могут снизить периферическое сопротивление и постнагрузку. Непосредственно на сердечный выброс не действуют, активность РААС несколько повышают. Механизм действия практически всех Д связан с частичной блокадой реабсорбции основных ионов (в первую очередь, натрия и хлора) в тех или иных отделах нефрона, что ведет, соответственно, к снижению реабсорбции воды.

С клинической точки зрения различают **мощные, средней силы и слабые, но проявляющие калийсберегающие свойства Д**. Последние изолированно обычно не применяют (за исключением спиронолактона), а комбинируют с гипотиазидом.

При СН нередко, в отличие от АГ, используют **мощные Д** как препараты менее продолжительного действия, не нарушающие ночного сна больного. Они также необходимы в случаях выраженного снижения клубочковой фильтрации (менее 30–40 мл/мин), когда эффективность тиазидных Д существенно снижается и их изолированное использование может привести к дальнейшему ухудшению фильтрационной функции почек. В тяжелых случаях применяют комбинацию мочегонных двух указанных групп, что может быть предпочтительнее простого наращивания дозы петлевого Д.

Основным традиционно применяемым мощным Д является *фуросемид* (лазикс). Он секретируется в просвет проксимальных канальцев, **блокирует** в люминальной (обращенной в просвет канальца) мембране восходящего отдела петли Генле, где реабсорбция протекает наиболее интенсивно, **активность белка, ведающего трансмембранным переносом ионов натрия, калия и хлора** (при нефротическом синдроме фуросемид может связываться с альбумином, а не с переносчиком и активность его снижается). Вторично нарушается всасывание воды.

Введение фуросемида начинают с небольших доз (10-40 мг в сутки) в один, реже два приема; при неэффективности дозу можно увеличить до 80 мг, реже требуются более высокие дозы. Следует тщательно титровать дозы Д: слишком малые дозы неэффективны, слишком большие — ведут к гиповолемии и повышению токсичности ИАПФ, с которыми Д обычно комбинируют. Считают, что на фоне СН эффект фуросемида пропорционален в диапазоне доз 40-300 мг, затем снижается. В принципе диапазон его доз весьма широк — при острой почечной недостаточности его вводят до 2000 мг в сутки без выраженных побочных эффектов. При введении внутрь доза должна быть примерно в 2-4 раза выше, чем при внутривенном введении. Последний вариант используют, когда, несмотря на пероральный прием, задержка жидкости сохраняется, причем в последнее время большое внимание уделяется капельному введению — в ряде случаев позволяет достичь лучшего эффекта. Фуросемид блокирует и карбоангидразу, повышает выделение гидрокарбоната, поэтому, несмотря на потери хлора, алкалоз ярко не проявляется. Чтобы уменьшить ионный дисбаланс, препарат нередко вводят 1 раз в 2-3 дня — это снижает и риск рефрактерности к нему (связанной с гиперпродукцией ренина в ответ на снижение объема внеклеточной жидкости). Целесообразен при сопутствующем бронхоспазме, удобен в сочетании со спиронолактоном. Выделяется в основном почками. На фоне ХПН действует в 2 раза дольше.

Противопоказан при печеночной и диабетической коме, механической обструкции мочевых путей, гипокалиемии.

Другие петлевые Д во многом напоминают фуросемид. *Торасемид* (диувер) — как и фуросемид, блокирует Na-K-Cl-переносчик на люминальной мембране и хлорные каналы — на базальной, причем сродство к переносчику в 100 раз выше, чем к каналам. Слабее, чем фуросемид, связывается с белком, поэтому протеинурия мало влияет на эффективность. Биодоступность — 80-100% (у фуросемида — 30-80%). Подобно спиронолактону (см. ниже) обладает антиальдостероновым эффектом. Диапазон доз при СН, АГ — 2,5-300 мг; обычно применяется в дозе 5-10 мг. Выделяется в основном печенью. Потери калия от этого препарата невелики. *Буметанид* (буфенокс) — мощнее фуросемида, у него более длительный эффект, соответственно используется в меньших дозах (порядка 1 мг). Основной недостаток — узкий диапазон доз (2 мг — высшая разовая доза), что затрудняет индивидуальный подбор. Однако у многих больных стандартная доза препарата достаточно эффективна. Буметанид и торасемид метаболизируются в печени, при ХПН не накапливаются. *Пиретанид* в России пока используется ограниченно. Дозу всех этих препаратов у больных СН подбирают (титруют) до достижения «сухой» массы больного. *Этакриновая кислота* — (урегит) — второй традиционно использовавшийся в России петлевой Д. Слабее фуросемида, диапазон доз уже (50-500 мг), обычно используют 1-2 мг/кг. Несколько чаще, чем другие препараты, проявляет ототоксическое действие, при внутримы-

шечном введении раздражает ткани (фуросемид — нет). Однако этакриновая кислота может быть активной при неэффективности фуросемида либо усиливать его действие, поскольку в большей степени влияет на базальную мембрану. В мировой практике используется ограниченно, да и в России — все реже.

Побочные эффекты петлевых Д чаще проявляются при длительном применении.

Потеря калия с гипокалиемией — наиболее частый побочный эффект мощных Д. Усиливается при одновременном использовании ГКС, сердечных гликозидов и — когда одновременно не ограничивается прием натрия и воды (соответственно до 5 г и 1,5 литров в сутки). **Провоцирует аритмии**, гликозидную интоксикацию. При выраженной гипокалиемии повышается риск ИМ и его осложнений, снижается реакция на катехоламины и ангиотензин. Возникает миалгия, слабость, ослабление перистальтики вплоть до илеуса, спазм и парез поперечно-полосатых мышц, иногда — явления рабдомиолиза. В почечных канальцах возможна дегенерация с явлениями полиурии, повышается риск пиелонефрита. Может нарушаться синтез белка, гликогена, повышается риск энцефалопатии на фоне поражения печени. Снижение уровня калия на 10% от нормы, однако, никаких нежелательных эффектов не вызывает и в коррекции не нуждается. Коррекцию проводят препаратами калия (панангин, аспаркам) в высоких дозах; наиболее активен калия хлорид, в неотложных случаях используют поляризующую смесь. Богатая калием диета (картофель, чернослив) обычно высококалорийна, ведет к нарастанию массы тела больных. Возможно применение калийсберегающих Д.

Атерогенный эффект клинически обычно слабо выражен, но у больных с гиперхолестеринемией может иметь значение. При этом повышение уровня липидов в анализируемой пробе может быть связано с гемоконцентрацией, поэтому определять их уровень следует вне лачи Д.

Контринсулярный эффект с повышением уровня сахара в крови больше выражен у больных сахарным диабетом. Вместе с тем, часто гипергликемия, возникающая в начале лечения диуретиками, в дальнейшем не прогрессирует и даже нивелируется.

Ототоксическое (снижение слуха) и нефротоксическое действие чаще проявляются в условиях попутного введения антибиотиков-аминогликозидов. Кроме того, нефротоксичность может усиливаться НПВС (диклофенак и аналоги), которые к тому же ослабляют диуретический эффект, частично реализуемый через простагландины, ведут к задержке жидкости. Фуросемид при внутривенном введении может вызывать преходящую глухоту, а урегит — стойкую, в том числе, при введении внутрь.

Потеря кальция с усилением явлений остеопороза характерна именно для петлевых Д. Ослабляется введением кальция (до 1,5 г в сутки), применением витамина Д и ряда препаратов, нормализующих обмен костной ткани (см. выше — лекция по противовоспалительным средствам).

ГКС усиливают остеопороз. Редкие, но тяжелые осложнения – острый панкреатит, апластическая анемия. За счет задержки выделения уратов могут обостриться симптомы подагры. Используя препараты у беременных, следует помнить о возможности ототоксичности у плода.

Д средней мощности (*гипотиазид, хлорталидон, индапамид*), как уже сказано, используются при СН с менее выраженной симптоматикой. С них обычно начинают лечение, а в случае неэффективности используют мощные препараты. Их механизм действия сходен с петлевыми Д, мощность ниже, поскольку они действуют в основном в дистальных канальцах почек, где реабсорбция менее интенсивна, чем в петле Генле. Их отличает более длительный эффект – 12-16 часов (с возможным нарушением ночного сна) и несколько более выраженная потеря калия. В то же время они меньше активируют РААС, не ведут к потере кальция (напротив, могут повысить минеральную плотность костей), не вызывают избыточно резкого возрастания диуреза. Основным препарат – *гипотиазид* (дихлотиазид) содержит сульфонамидную группировку. Традиционные дозы – 25-50 мг в сутки (выше, чем при АГ). Большие дозы обычно не рекомендуются, так как при этом основной эффект не возрастает, а побочные – учащаются (хотя ряд авторов при СН рекомендует дозы 2-3 мг/кг). Побочные эффекты примерно те же, что и у петлевых Д, но обычно мягче выражены. Индапамид (включая пролонгированную форму) реже вызывает метаболические нарушения (см. материалы по АГ). Хлорталидон обладает длительным действием (до 3 суток). Вводят через день в дозе 25-100 мг. Чаще их, однако, применяют при АГ.

Рефрактерность к Д (снижение их эффективности) при СН может зависеть от:

- избыточного потребления больным поваренной соли;
- применения НПВС (см. выше);
- развития гипопротеинемии (нередкой при СН) со снижением онкотического давления – ликвидируется введением альбумина, повышением содержания белка в пище;
- ослабления фильтрационной функции почек (за счет снижения перфузии, фильтрационного давления – при этом эффективно (при отсутствии противопоказаний) подключение небольших доз СГ, теofilлина).
- компенсаторного усиления дистальной реабсорбции натрия с потерей калия и хлора – целесообразно добавить дистально действующие Д.

Слабые Д действуют в дистальном отделе нефрона (дистальные канальцы, собирательные трубочки), где всасывается относительно меньшая часть натрия, причем в обмен на ионы калия (в проксимальных отделах – в обмен на водород). Таким образом, блокируя дистальную реабсорбцию, они одновременно сохраняют в организме калий, препятствуют гипокалиемии от «проксимальных» Д, сердечных гликозидов, ГКС. Есть данные,

что калийсберегающие диуретики вводить даже выгоднее, чем соли калия, т. к. последние быстро выводятся из организма.

Спиронолактон (верошпирон, альдактон) — структурный аналог альдостерона, активирующего синтез белков — переносчиков натрия. Проникая в ядра клеток надпочечников, подавляет продукцию гормона (на что требуется время, поэтому препарат имеет латентный период около суток). Особенно выгоден в условиях гиперальдостеронизма, связанного с активацией РААС и снижением расщепления альдостерона печенью, функции которой при СН часто нарушены. Традиционные дозы — 75-150 мг в сутки (5-6 мг/кг). В этих дозах препарат существенно не снижает АД. В исследованиях последних лет (RALES, 1600 больных) показано, что малые дозы спиронолактона (в среднем 27 мг в сутки) при добавлении к ИАПФ существенно снижают смертность и необходимость в госпитализации больных СН. По-видимому, происходит более полная блокада негативных нейроэндокринных сдвигов, так как выработку альдостерона стимулирует не только АТ₂, но и кортикотропин, эндотелин, вазопрессин. Согласно современным рекомендациям, спиронолактон вводят тяжелым больным СН в качестве четвертого препарата (в дополнение к Д, ИАПФ, ББ или дигоксину) под контролем уровня калия и креатинина. Имеются данные о способности спиронолактона снижать фиброзные изменения в левом желудочке (индуцируемые альдостероном). Нежелательные эффекты, как и основной, зависят от стероидной структуры: препарат снижает продукцию половых гормонов, особенно в пубертатном периоде, может снизить потенцию. Для контингента больных СН эти осложнения обычно мало актуальны. Кроме того, может вызвать головокружение, диспепсические расстройства. Противопоказан при поражениях почек, в условиях гиперкалиемии, риск которой, однако, не высок (в том числе при сочетании с ИАПФ). Повышать дозу не рекомендуется, контроль уровня калия — необходим.

В больших дозах спиронолактон используют для терапии отеков у больных циррозом печени (см. соответствующий раздел).

Триамтерен и **амилорид** — в механизме диуретического действия играют роль блокада натриевых каналов (сходны с гидратированными ионами натрия), а также блокада в дистальных канальцах фермента пермеазы. В отличие от верошпилона, который попадает в клетки канальцев с базальной стороны, они поступают через люминальную мембрану. Дают также и магнийсберегающий эффект. Препараты малотоксичны, действуют быстрее спиронолактона, не дают «стероидных» побочных эффектов (хотя и несколько менее выгодны при гиперальдостеронизме). Используют практически только в сочетании с гипотиазидом. Триамтерен входит в состав препаратов *триампур* и *апотриазид*, амилорид — в препарат *модуретик*. Масштабные доказательства полезности этих препаратов при СН отсутствуют и в основные алгоритмы лечения СН они не включены.

В отечественной практике для диуретического эффекта традиционно используют также настои и отвары (6:200) ряда растений, у которых постулируются также и дополнительные лечебные свойства. В частности:

- лист брусники (*Vitis idaeae*) — снижение перистальтики и метеоризма;
- трава хвоща (*H. Equiseti*) — кровоостанавливающее, антисклеротическое действие;
- лист ортосифона (почечный чай) — спазмолитик, может улучшить желудочную секрецию;

Следует отметить, что, как правило, эффекты эти малодостоверны и не подтверждены данными контролируемых клинических испытаний.

Сердечные гликозиды (СГ)

В настоящее время расцениваются при СН как препараты 2 очереди. Их добавляют к комбинации ИАПФ, диуретиков и ББ в случае ее неэффективности. Используются при систолической дисфункции. Безусловным показанием к их применению является лишь **сочетание СН с фибрилляцией предсердий** (мерцательной аритмией), однако, с введением в комплекс лечения СН ББ роль СГ и в этом плане снизилась. На фоне синусового ритма их используют в низких дозах.

СГ усиливают сердечный выброс, по-видимому, за счет способности менять проницаемость мембран, в первую очередь, митохондриальных (СГ — стероиды с боковым лактонным кольцом), способствовать выходу ионов кальция в цитоплазму миокардиоцита с блокадой тропониона — «фактора расслабления» и усилением сократимости. Второй путь повышения уровня кальция в цитоплазме — снижение активности кальциевого насоса за счет блокады Na^{+} -групп мембранной АТФ-азы — может определять и токсическое действие СГ. Кроме миокарда, СГ блокируют АТФ-азу в афферентных волокнах блуждающего нерва (с повышением чувствительности барорецепторов и снижением активности САС) и в почечных канальцах (с уменьшением секреции ренина). **Улучшая перфузию тканей, в частности, почек (где снижают также реабсорбцию натрия), уменьшая венозный застой, преднагрузку, конечное систолическое и диастолическое давление в полостях сердца, СГ способны перевести больного в лучший функциональный класс.** При этом у больных с СН, в отличие от здоровых лиц, преднагрузка заметно не возрастает. Эффективность СГ более вероятна у больных с исходной тахикардией и при наличии на фонокардиограмме третьего тона. **Смертность СГ не снижают, а при использовании на ранних стадиях СН могут, видимо, даже ее повысить,** возможно, за счет аритмогенного эффекта. Толерантность к ним не возникает.

Основным препаратом группы считают дигоксин. Он достаточно быстро (спустя минуты) действует при внутривенном введении, хорошо всасывается из кишечника (примерно 60%), что позволяет непосредственно переходить от парентерального к энтеральному введению. Действие препарата длится 3-4 дня (в сутки выделяется 25-30% введенной дозы).

Традиционной считалась необходимость введения в организм «насыщающей» дозы (10-25 мкг/кг), обычно в течение 5-7 дней и затем ее поддержания. Однако современные данные говорят о целесообразности применения более низких доз СГ (порядка 125-250 мкг в сутки, в частности, у пожилых больных и при отсутствии расстройств ритма — не выше 125 мкг). Такие дозы, как указано выше, помимо достаточного инотропного эффекта, подавляют активность САС, нормализуют барорецепторную активность (сосудорасширяющие влияния) у больных СН, действуя в чем-то сходно с ИАПФ; риск токсичности при этом значительно снижается.

Применение дигоксина позволяет снизить число госпитализаций, улучшить состояние больных (хотя толерантность к физической нагрузке существенно не возрастает, в отличие от ИАПФ). Если больной СН лечится дигоксином, то при добавлении других групп лекарств отменять его не следует. Позитивный эффект препарата наблюдается независимо от исходной ЧСС, этиологии СН и сопутствующей терапии. Другие СГ в мировой практике реально не применяются, но в нашей стране продолжают использовать препараты короткого действия *строфантин* и примерно в 2 раза менее активный *коргликон*, которые вводят внутривенно. Не следует при этом в качестве растворителя пользоваться 20-40% раствором глюкозы — гликозиды окисляются. Препарат длительного действия — *дигитоксин* используется крайне ограниченно. У детей с выраженной тахикардией («дефект диастолы») вначале назначают препараты калия, магния, в ряде случаев — ББ и лишь затем — СГ.

Реакция на СГ весьма индивидуальна. Дети требуют более высоких доз, старики — более низких. У полных больных дигоксин рассчитывают на «должную» массу тела. На фоне почечной недостаточности дозу снижают. Несадекватное усиление двигательной активности, повышение потребления соли (и воды) снижают эффективность СГ. Последняя невысока также, если СН связана с механическими препятствиями кровотоку (стенозические пороки, легочное сердце), диастолической дисфункцией (гипертрофическая кардиомиопатия). При тяжелой дилатационной кардиомиопатии применение СГ повышает смертность. Эффективность и токсичность СГ усиливают препараты Са, катехоламины, эуфиллин, резерпин, атропин и его аналоги, диуретики, ГКС (за счет потери калия). Антиаритмические препараты (хинидин, амиодарон, верапамил, пропранолон — см далее) повышают концентрацию СГ в крови на 70%.

Интоксикация от СГ ранее обнаруживалась в 5-15% случаев их применения в стационаре, у тяжелых больных — значительно чаще. В последние годы в связи со снижением доз СГ ее частота резко снизилась. Предрасполагает к ней исходная гипокалиемия, легочное сердце, одновременное введение антибиотиков-макролидов или других ингибиторов микросомальных ферментов печени. Проявляется чаще кардиальной (обычно расстройства ритма или проводимости), реже экстракардиальной (диспепсические расстройства, нарушения цветоощущения, у пожилых — депрессия) симптома-

тикой. В этом случае СГ немедленно отменяют; для снижения их всасывания из кишечника вводят вазелиновое масло, неомицин. Основной антидот — *дигибайнд* представляет собой антигликозидные антитела. В нашей стране вводят унитиол (донатор SH-групп), а при аритмиях — фенитоин — прямой антагонист по влиянию на возбудимость и проводимость — до 0,9 г в сутки или лидокаин. Если уровень калия выше 4,5 мМ/л (а на фоне атриовентрикулярной блокады — 3,5 мМ/л), вводить препараты калия не нужно. Более того, при тяжелой интоксикации (попытка суицида) может возникнуть гиперкалиемия с тяжелой брадикардией.

Периферические вазодилататоры

Патогенетическая роль нейрогормональной активации (САС, РААС) с явлениями артериальной и венозной вазоконстрикции в прогрессировании СН явились основанием к использованию вазодилататоров, которые классифицируются как преимущественно венозные, преимущественно артериальные и смешанного действия. Венозные вазодилататоры расширяют емкостные сосуды, усиливают депонирование крови, снижают венозный возврат, уменьшают перерастяжение сердца в диастоле, т. е. снижают преднагрузку. Достаточно широко при СН изучались нитраты, в основном — *изосорбида динитрат* (нитросорбид). У здоровых людей нитраты могут снизить сердечный выброс, но на фоне снижения функции левого желудочка — повышают его.

Артериоларным вазодилататором считают *гидралазин* (апрессин); более современный его аналог — *эндралазин*. Расширяя артерии, снижает периферическое сопротивление, постнагрузку. Дополнительным позитивным эффектом его является некоторое увеличение сердечного выброса (при АГ это может быть недостатком). Сегодня **изолированное использование при СН как венозных, так и артериоларных вазодилататоров совершенно определено не рекомендуется, т. к. повышает смертность**. Естественно, при сочетании СН с ИБС нитраты используют как антиишемические средства.

Комбинация гидралазина и нитросорбида на фоне базисной терапии снижала смертность и повышала сердечный выброс у больных СН в условиях контролируемых проспективных исследований (хотя и не очень ярко). Ее рекомендовали как альтернативу при непереносимости ИАПФ или при неэффективности начальной терапии ИАПФ или Д (при отсутствии задержки жидкости). В последние годы и эта комбинация популярность утратила.

Негликозидные инотропные препараты

Их обычно используют при острой СН (послеоперационная СН, кардиогенный шок), при неэффективности других средств. Чаще используется группа «инодилаторов» — *добутамин* или более мощный *дофамин* (в зависимости от степени падения АД). Усиливают сердечный выброс за счет стимуляции D_1 (дофамин) либо β_1 (добутамин) рецепторов миокарда и в то же время, в отличие от норадреналина, не повышают периферического сопротивления и даже могут расширять сосуды (например, почек,

легких). В меньшей степени вызывают тахикардию. Первоначально (при отсутствии симптомов отека легких) быстро вводят 200 мл физраствора. Дофамин вводят со скоростью от 20 до 150 мкг/мин, растворив 50 мг в 250 мл 5% раствора глюкозы, добутамин — 4–30 мкг/кг/мин. При передозировке клиника сходна с действием катехоламинов за счет стимуляции выделения норадреналина. Свойства инодилаторов проявляют также β -адреномиметики — форсколин и ксамотерол (опыт применения этих препаратов пока невелик). Более мощный *норадреналин*, стимулируя миокард, одновременно повышает периферическое сопротивление. Подбирают дозу, поддерживающую систолическое АД у нормотоников не выше 90 мм рт. ст. В отличие от дофамина, снижает уровень ФНО- α . При острой левожелудочковой недостаточности на фоне ИМ начал использоваться *левосимендан* (симдакс) — влияет на калиевые каналы, повышает чувствительность кардиомиоцитов к кальцию. Опыт применения в России пока невелик, может вызывать аритмии, описана гепатотоксичность, сдерживает применение и высокая стоимость.

В случае возникновения у больного СН *отека легких кардиального генеза* (ослаблена функция левого желудочка при сохранной — правого с повышением давления в малом круге) фармакотерапия должна проводиться по следующим направлениям:

- **уменьшение гипоксии:** ингаляция 40% кислорода (возможно — через спирт для снижения образования пены). В последние годы добавляют длительное (несколько суток) ингаляционное введение очень низких концентраций *оксида азота* — снижает давление в малом круге и предупреждает адгезию и агрегацию тромбоцитов. Раньше рекомендовали ввести внутривенно *этанол* (5 мл в 15 мл 5% глюкозы);
- **снижение гидростатического давления в малом круге** за счет расширения его сосудов: препаратами первого выбора могут быть *нитроглицерин* (2 таблетки под язык либо капельное внутривенное введение), *морфин* — дробно по 2–4 мг или *промедол* (но не другие опиаты — повышают давление в малом круге!), а также *каптоприл* — **назначить как можно раньше**, *дроперидол* (одновременно снижает системное АД, подавляет психомоторное возбуждение, усиливает эффекты наркотических анальгетиков), *эуфиллин* (снимает сопутствующий бронхоспазм, но может повысить потребность миокарда в кислороде, вызвать тахикардию, не применять при ИМ!)
- **снижение ОЦП:** внутривенное введение мощных диуретиков. *Фуросемид* (20–60 мг) обладает и кратковременным вазодилатирующим эффектом. Противопоказаны при гиповолемии, ХПН, анемии;
- **усиление сердечного выброса:** парентеральное введение СГ (эффективность которых многим авторам представляется сомнительной). Негликозидные инотропные препараты нежелательны — повышают тонус сосудов малого круга, предпочтителен при необходимости добутамин;

- **снижение проницаемости** стенок альвеол для жидкости: мембрано-стабилизирующим действием обладают ГКС (они необходимы также для профилактики кардиогенного шока на фоне системной гипотонии) и антигистаминные препараты (целесообразны на фоне повышенного системного АД). Чаще ГКС применяют при некардиогенном отеке легких (острый респираторный дистресс-синдром — травмы, шок, отравления) наряду с антиагрегантами и препаратами сурфактанта.

Такие препараты как циклофосфамид, лидокаин, амфотерицин, по ряду данных, способны провоцировать отек легких.

Подводя итог, следует подчеркнуть, что, как и при других вариантах кардиологической патологии, при СН выбор препаратов важен, но не менее важны — дисциплина, регулярность лечения, тщательный подбор доз, своевременная реакция (в том числе и «фармакотерапевтическая») на все изменения в состоянии больного.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Какие мероприятия повышают эффективность фармакотерапии СН?
2. В чем заключается основная ценность диуретиков при СН?
3. Какие диуретики чаще используют при СН, в отличие от АГ?
4. Что может вести к снижению эффективности фуросемида при СН?
5. Каков обычный диапазон доз фуросемида при СН?
6. Назовите перспективный аналог фуросемида.
7. Какие препараты могут усилить нежелательные эффекты (НЭ) фуросемида?
8. Назовите 3 НЭ фуросемида.
9. У каких больных СН обычно используют спиронолактон? В чем причина эффекта?
10. Каков главный эффект спиронолактона при СН?
11. Следует ли отменять дигоксин при назначении ИАПФ?
12. Каким больным СН дигоксин наиболее показан?
13. Как дозируют дигоксин при СН?
14. Какие препараты потенциально повышают риск от приема дигоксина?
15. При каком функциональном классе СН показаны ИАПФ?
16. Почему ИАПФ помогают больным СН?
17. Перечислите 3 противопоказания к назначению ИАПФ.
18. Назовите 2 препарата — блокатора рецепторов к ангиотензину. В чем их главное клиническое отличие от ИАПФ?
19. Назовите 3 ББ, показавших свою эффективность при СН.
20. Перечислите 3 предосторожности при назначении ББ больному СН.
21. В какой ситуации при СН используются негликозидные инотропные препараты? Сравните их по мощности.
22. Перечислите 5 направлений фармакотерапии кардиогенного отека легких.
23. Назовите 3 препарата для снижения давления в малом круге.

24. Назовите препарат и путь введения для снижения ОЦП при отеке легких.
25. Перечислите 2 возможных комбинации по 4 препарата при тяжелой ХСН.

КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТЫ

1. К основным группам препаратов, используемых при СН, не относятся:
 - а) диуретики;
 - б) СГ;
 - в) БКК;
 - г) ингибиторы АПФ;
 - д) все эти группы относятся.
2. Эффективность фармакотерапии СН повышает все, кроме:
 - а) ограничения потребления соли;
 - б) снижения массы тела;
 - в) регулярного приема небольших доз алкоголя;
 - г) разумного повышения физической активности;
 - д) все эти факторы важны.
3. Диуретики при СН являются препаратами первого выбора:
 - а) при СН в сочетании с тахикардией;
 - б) при СН с отеками;
 - в) при СН на фоне печеночной недостаточности;
 - г) при СН на фоне сахарного диабета;
 - д) во всех этих ситуациях.
4. В отношении фуросемида **несправедливо**:
 - а) можно вводить на фоне ОПН;
 - б) при неэффективности перорального пути вводят в вену;
 - в) дозы для введения внутрь и в вену одинаковы;
 - г) хорошо сочетается с ингибиторами АПФ;
 - д) все утверждения справедливы.
5. При неэффективности стандартных доз фуросемида при СН:
 - а) наращивают дозу до максимума;
 - б) добавляют диуретик средней мощности;
 - в) добавляют НПВС;
 - г) добавляют ИАПФ;
 - д) верно б и г.
6. Гипокалиемию от диуретиков не усиливают:
 - а) ГКС;
 - б) ИАПФ;
 - в) сердечные гликозиды;
 - г) прием избытка натрия и воды;
 - д) все усиливает.
7. Важнейшее отличие спиронолактона от других диуретиков при СН:
 - а) механизм действия;
 - б) мощность диуретического эффекта;

- в) наличие жизнеспасющего эффекта;
 - г) наличие «гормональных» побочных эффектов;
 - д) все упомянутое.
8. Спиринолактон при СН используют:
- а) в качестве стартовой терапии;
 - б) в качестве монотерапии;
 - в) в качестве препарата выбора при гипокалиемии;
 - г) в качестве 4 препарата при тяжелой СН;
 - д) все варианты равнозначны.
9. Наиболее признанный в мире сердечный гликозид:
- а) коргликон;
 - б) дигитоксин;
 - в) строфантин;
 - г) дигален-нео;
 - д) ни один из перечисленных.
10. В отношении дигоксина **неверно**:
- а) можно вводить как парентерально, так и внутрь;
 - б) основной сердечный гликозид;
 - в) обычная доза – 0,25 мг в день;
 - г) наиболее современно – быстрое создание насыщения;
 - д) все сказанное – верно.
11. ИАПФ при СН используют:
- а) только у тяжелых больных;
 - б) только при отсутствии отечного синдрома;
 - в) у всех больных при отсутствии противопоказаний;
 - г) только при 1 и 2 функциональном классе;
 - д) правильного ответа нет.
12. К возможным нежелательным эффектам ИАПФ **не** относится:
- а) гипокалиемия;
 - б) кашель;
 - в) ангионевротический отек;
 - г) снижение почечной фильтрации;
 - д) все это вероятно.
13. По современным положениям ББ при СН используют:
- а) только при дефекте диастолы;
 - б) у всех больных при отсутствии противопоказаний;
 - в) только при систолической дисфункции;
 - г) только при сочетании с бронхиальной астмой;
 - д) верного ответа нет.
14. Препараты «трофического» действия при СН:
- а) обладают доказанным позитивным эффектом;
 - б) эффективность сомнительна;
 - в) снижают токсичность ИАПФ;
 - г) повышают эффективность дигоксина;
 - д) правильного ответа нет

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Различные нарушения ритма сердца встречаются часто, некоторые из них являются весьма опасными для жизни больного, но далеко не все требуют применения противоаритмических препаратов. Решая вопрос о необходимости использования антиаритмических средств (ААС), следует учитывать 2 принципиальных положения, требующих очень четкого обоснования их применения:

1. Аритмия нередко является осложнением основного заболевания (тиреотоксикоз, инфаркт миокарда — возникает у 80% больных, кардиосклероз, митральный стеноз, ревматизм, миокардиты различной этиологии, реже — феохромоцитома, язвенная болезнь, неврогенные расстройства и т. п.). Эффективное лечение основного заболевания в этой ситуации может позволить назначить ААС лишь на короткий период или вообще обойтись без них. Вместе с тем, более чем у половины больных этиологию аритмии установить не удается. В частности, реципрокные наджелудочковые тахикардии, в том числе при синдроме WPW, трепетание предсердий имеют в своей основе врожденные особенности строения проводящей системы сердца. Для некоторых форм нарушений ритма уже выявлены генетические маркеры, а многие аритмии просто расцениваются как идиопатические, т. е. неизвестной этиологии. Более того, даже если этиология известна, аритмия может существовать как бы сама по себе, не отвечая на лечение основного заболевания, например желудочковые аритмии при постинфарктном или атеросклеротическом кардиосклерозе.
2. Нужно помнить, что большинство ААС — небезопасные препараты, особенно у больных с выраженной кардиальной патологией. **Нередки случаи токсического действия, в том числе возникновение более опасной формы аритмии**, чем та, по поводу которой применялось ААС. В среднем эффективность ААС — 50%, аритмогенность — 10%, но на фоне тяжелой дистрофии миокарда, в условиях свежего инфаркта это соотношение может составить даже 50 : 50. При «аритмогенных» аритмиях довольно часто отмечают эффективность препаратов магния сульфата — 10 мл 25% раствора + 10 мл физраствора в/в медленно или хлорида — см. далее). С другой стороны, при аритмиях, протекающих остро, с тяжелыми осложнениями, при неэффективности используемых препаратов, применяют более энергичную, «агрессивную» тактику — электроимпульсную терапию или электростимуляцию сердца, в последние годы — с помощью весьма дорогостоящих имплантируемых устройств (кардиовертеров-дефибрилляторов). **Обычно антиаритмическую терапию начинают в стационаре.**

Сердечные аритмии возникают вследствие нарушения возбудимости (в том числе генерации импульса), проводимости либо сочетанного рас-

стройства этих функций, которые изменяются в зависимости от ионного баланса, адрено- и холинергических влияний (к последним особенно чувствительны синусовый и атриовентрикулярный узлы), что и определяет антиаритмическую активность препаратов, влияющих на соответствующие параметры.

Возникновение импульса связано с процессами спонтанной деполяризации в так называемых пейсмейкерных (от английского слова *pace* — темп) или Р-клетках с медленным электрическим ответом, низким трансмембранным потенциалом (45–60 мВ), при котором натриевые каналы находятся в состоянии инактивации. Спонтанная деполяризация связана с усиленным трансмембранным, видимо, катехоламинозависимым, током ионов Са и снижением реполяризационных токов К. При этом возникновение возбуждения нарастает медленно. Кальциевые токи в наибольшей степени чувствительны к адрено- и холинергическим влияниям.

Р-клетки различных участков сердца обладают разной частотой спонтанной деполяризации, а водителем ритма в норме является синусовый узел, где эта частота наиболее высока (60–80 импульсов в мин в покое) — на ЭКГ активность синусового узла не выявляется. Антеградное распространение импульсов затем происходит по пучкам Бахмана, Венкебаха, Торела и, через атриовентрикулярное (АВ) сочленение, далее по пучку Гиса. АВ сочленение (АВ узел), расположенное на предсердной стороне фиброзного кольца, играет важную регуляторную роль, препятствуя поступлению части импульсов к желудочкам в случае, например, трепетания предсердий. В норме за счет задержки импульса в АВ узле предсердия полностью опорожняются до того, как импульс достигнет желудочков. **У ряда людей имеются дополнительные проводящие волокна (пучки Кента, Джойса), по которым импульсы могут проходить в антеградном или ретроградном направлении, определяя возникновение некоторых вариантов аритмий (более известен синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта — WPW).**

Дойдя непосредственно до миокардиальных клеток, возбуждение вызывает их деполяризацию. Основой ее в обычных, «быстрых» клетках с высоким (90 мВ) трансмембранным потенциалом является **внутриклеточное поступление ионов натрия** через «быстрые» натриевые каналы (фаза 0). В дальнейших процессах, как и в Р-клетках, играют роль ионы Са и К (реполяризационный ток). Фаза реполяризации (компонент потенциала действия) в этих клетках в сотни раз длительнее, чем практически мгновенная фаза деполяризации. Именно в отношении натриевых каналов проявляет активность большинство мембраностабилизирующих ААС. В диастолу ионные насосы восстанавливают исходный вне- и внутриклеточный баланс основных ионов. Процессы эти в рамках данного раздела детально не рассматриваются. Отметим лишь еще один важный параметр — потенциал действия (на ЭКГ — интервал QT, примерно соответствует рефрактерному периоду), на длительность которого ААС влияют по-разному и удлинение которого может быть основой аритмогенного эффекта.

«Быстрые» клетки в норме неспособны к спонтанной деполяризации. Однако в ряде случаев они приобретают такую способность, при этом деполяризация происходит с высокой частотой, что может сделать эту клетку *эктопическим водителем ритма*. Другой, более важный механизм развития аритмий — феномен «повторного входа» (возвратное возбуждение, re-entry, являющееся причиной 90% аритмий с узким QRS — см. ниже) — за счет циклов ретро- и антеградного распространения возбуждения по соединяющимся проксимально и дистально проводящим путям («электрический контур») при условии различий в скорости его распространения и рефрактерности отдельных участков. Стойкие петли re-entry возникают, в частности, после формирования постинфарктного рубца и аритмии у таких больных обычно рецидивируют. При этом могут быть эффективны препараты, как удлиняющие, так и укорачивающие рефрактерный период, что «выравнивает» скорость распространения импульса.

Говоря о патогенезе фибрилляции предсердий, упоминают о роли «электрического ремоделирования» — устойчивого укорочения рефрактерных периодов миокарда предсердий через перегрузку миоцитов кальцием. Желудочковая тахикардия типа «пируэт» связана с ранней следовой деполяризацией.

Препараты, используемые при брадиаритмиях

В эту группу входит ограниченное число препаратов, используемых при *синдроме слабости синусового узла (СССУ) или блокадах сердца*. Они способствуют генерации импульса либо облегчают его проведение. При этом необходимо вначале исключить провоцирующие причины, например, использование ББ, СГ, парасимпатомиметиков, нарушение уровня кальция. Лечение не проводят даже при выраженных брадиаритмиях (до 40 ударов в мин), если нет расстройств гемодинамики, приступов Морганьи-Эдемс-Стокса, резких субъективных неприятных ощущений и т. п.

М-холинолитики (чаще всего — *атропина сульфат* до 1 мл 0,1% раствора, обычно через 4-6 часов) — вводят под кожу или внутривенно. Блокируя тормозящее влияние ацетилхолина, атропин повышает частоту спонтанной деполяризации и, возможно, проводимость. «Атропиновая проба» проводится при полной АВ блокаде для оценки шансов ее фармакологической ликвидации. Возможно использование этих препаратов при экстрасистолии на фоне редкого ритма либо при рефлекторной экстрасистолии на фоне поражений пищеварительного тракта. Эффективность — 30-40%, побочные эффекты — обычны для М-холинолитиков (сухость во рту, нарушения зрения, перистальтики, мочеотделения, делирий, особенно у пожилых больных).

β-адреномиметики — *изопrenalин* (изадрин), *орципrenalин* (алупент) — имитируют действие эндогенных катехоламинов. Вводят их различными путями, чаще — парентерально, изадрин — 1-2 мг, алупент — 5-10 мг

внутривенно капельно в 500 мл 5% раствора глюкозы. Эффективность — примерно 50%. Могут вызвать гипертензию, стенокардитические боли за счет повышения потребности миокарда в кислороде, опасные для жизни желудочковую экстрасистолию или пароксизмальную тахикардию. Используют их (весьма ограниченно) при II степени АВ блокады (I — обычно лечения не требует, II — ему не поддается). Следует отметить, что с расширением применения электронных кардиостимуляторов (нередко со сложными программами) роль обеих групп лекарственных препаратов существенно снизилась, поскольку **стабильного эффекта от них ожидать не приходится**. При остро возникшей АВ блокаде воспалительного генеза могут дать эффект ГКС, например, преднизолон в дозе 60-120 мг. Возможно, дополнительное позитивное воздействие дают «трофические» препараты — рибоксин, стероидные и нестероидные анаболические средства, витамины, но доказательная база — очень слабая. При сочетанных нарушениях проводимости и возбудимости (синдром Фредерика, гликозидные аритмии) используют также *лаппаконитин* (*аллапинин* — отечественный препарат из растения аконит) и *фенитоин* (см. ниже).

Препараты, используемые при тахикардиих (либо эктопических ритмах и комплексах)

Имеется их классификация, связанная с особенностями электрофизиологического эффекта и механизма действия (Vaughan-Williams).

1 группа: блокаторы натриевых каналов, иначе — мембраностабилизаторы. Связываются с устьями натриевых каналов, причем в фазовых состояниях активации или инактивации (что преобладает при патологии), а не в состоянии покоя. Уменьшают максимальную скорость деполяризации, удлиняют потенциал действия, замедляют проведение возбуждения, подавляют автоматизм подчиненных водителей ритма. При этом делятся на подгруппы:

- *Ia*: хинидин, прокаинамид;
- *Ib*: лидокаин, мексилетин, фенитоин;
- *Ic*: этmozин, этацин, пропафенон, лаппаконитин и др.

Принадлежность препарата к той или иной подгруппе **определяется длительностью и фазой связывания** с устьями натриевых каналов, характером влияния на фазу 0 и длительностью рефрактерного периода. В частности, подгруппа *Ib* связывает устья каналов на более короткое время и не проявляет кардиодепрессивных свойств.

2 группа: ББ. Угнетают возбудимость водителей ритма. Наиболее активен пропранолол (анаприлин): имеет дополнительный мембраностабилизирующий эффект, которому, однако, многие не придают клинического значения. В целом их антиаритмическая активность ниже, чем у мембраностабилизаторов.

3 группа: средства, замедляющие реполяризацию — ингибиторы калиевых каналов. Угнетают процессы реполяризации и обладают, кроме того, до-

полнительными эффектами, в частности, симпатолитическим — амиодарон (кордарон), β -блокирующим (соталол). Есть и «чистые» блокаторы (ибутилид, дофстилид и др.).

4 группа: БКК (верапамил, дилтиазем).

Знание этой классификации полезно в основном с точки зрения рационального комбинирования препаратов (внутри группы комбинации обычно нежелательны). Большинство препаратов обладают несколькими механизмами действия, включение в ту или иную группу связано с преобладающим эффектом. Некоторые исследователи выделяют **5 (безымянную) группу, включая туда дигоксин, К, Mg и аденозин**. Имеются классификации с большей детализацией эффектов («сицилианский гамбит»), но практически они пока что мало используются.

С клинической точки зрения более удобна классификация ААС на группы препаратов, используемых преимущественно при суправентрикулярных, преимущественно при желудочковых тахикардиях и препаратов универсального действия. **Разумеется, в основе назначения лежит непосредственный характер нарушений ритма (предсердная, узловая, желудочковая экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия, мерцательная аритмия, другие клинические варианты).**

При выборе конкретного препарата исходят из следующих критериев: эффективность при данном варианте аритмии; безопасность; индивидуальная чувствительность. Последняя оценивается на основании фармакологического анамнеза, а также с использованием острых фармакологических проб. При этом тестируют эффект препарата (купирование пароксизма, исчезновение экстрасистол высоких градаций и т. п.) на фоне однократного введения примерно половины суточной дозы при тщательном мониторинговании с регистрацией АД и ЭКГ и врачебном наблюдении. Учитывают фармакокинетику, длительность эффекта препарата. При внутривенном введении $T_{1/2}$ аденозина исчисляется секундами; амиодарона, верапамила, лидокаина — минутами; прокаинамида, пропранолола, этмозина — часами. При приеме внутрь — $T_{1/2}$ хинидина, прокаинамида, пропранолола — часами; дигоксина, амиодарона — сутками.

Общим противопоказанием к назначению всех этих ААС являются, естественно, нарушения проводимости, СССУ. При нарушениях внутрижелудочковой проводимости более опасны хинидин, прокаинамид, этацизин, пропафенон. Подбор ААС нередко начинают с испытания наиболее безопасных либо наиболее эффективных из них — ББ или амиодарона и лишь при неэффективности этих групп начинают подбирать другие препараты.

Важной предпосылкой эффективности большинства ААС является достаточная насыщенность миокарда калием, поскольку гипокалиемия — важнейший аритмогенный фактор. Для введения больному 4 г калия в сутки он должен получить примерно 30 таблеток либо около 100 мл раствора аспарагината калия и магния (панангин, аспаркам — обычно в день вводят до 10 таблеток). При исходно нормальном содержании

калия в плазме крови антиаритмический эффект дополнительного его введения не доказан. В последние годы подчеркивается важность коррекции дефицита магния (норма — 0,3–0,8 мМ/л), который модулирует функции натриевых и калиевых каналов. У больных инфарктом миокарда нередко определяется гипомagneзиемия. Помимо вазодилатирующего действия, магний блокирует кальциевые каналы (слабее, чем БКК, но зато действует на все виды каналов). Хлорид магния хорошо всасывается. Разработан комплекс: АТФ-хлорид магния, который улучшает сердечный выброс и снижает потребление кислорода. Правда, с позиций доказательной медицины, применение препаратов магния, как уже упоминалось, наиболее обоснованно при гипомagneзии или желудочковой тахикардии типа «пируэт» у больных с удлинённым интервалом QT, а также при дигиталисных аритмиях. Чаще необходимость в коррекции уровня магния возникает у больных, злоупотребляющих алкоголем, страдающих диабетом, истощённых, при наличии гипокалиемии, на фоне приема аминогликозидов, мощных диуретиков, дигоксина, амфотерицина или циклоспорина.

При *наджелудочковой экстрасистолии без нарушений гемодинамики*, признаков органического поражения сердца ААС обычно не применяются. Достаточно **убрать провоцирующие влияния** (кофе, алкоголь), аритмогенные лекарства в случае их приема: β-адреномиметики, кофеин, катехоламины, диуретики — последние выводят как калий, так и магний. Можно назначить легкие седативные средства, боярышник, транквилизаторы, малые дозы антидепрессантов. В то же время обоснованным может оказаться назначение ААС, если экстрасистолы, даже не очень частые, *плохо переносятся больным*.

Наиболее эффективными и безопасными при **частой суправентрикулярной экстрасистолии, пароксизмальной тахикардии** (или, точнее, тахикадии с узким, менее 0,11 сек, комплексом QRS — это считается более правильным названием, поскольку в процесс может вовлекаться и ткань желудочков), являются **БКК верапамил** (финоптин, изоптин), а также **дилтиазем** (дилзем, кардил). Другие препараты данной группы действуют больше как антигипертензивные и при аритмиях не применяются. Блокируя медленные кальциевые каналы, препараты снижают способность клеток к спонтанной деполяризации, в том числе и в эктопических очагах, но в первую очередь — в синусовом и АВ узлах. Важным фактором их эффективности (особенно верапамила) считается способность **избирательно накапливаться** в области АВ сочленения с блокадой проходящих импульсов, особенно когда АВ узел включен в петлю re-entry. Используют (наряду с ББ) и у детей, у которых пароксизмальная тахикардия — наиболее частый вид аритмии.

При внутривенном введении верапамил эффективен в дозе 2,5–5, реже — 10 мг (0,1–0,2 мг/кг). При внутреннем введении диапазон индивидуально эффективных доз значительно шире — от 40 до 320 и более мг

в сутки (за счет вариаций всасывания и метаболизма). Биодоступность не превышает 40%. При синдроме WPW, на фоне которого наджелудочковая пароксизмальная тахикардия развивается довольно часто, применение БКК может привести к фибрилляции желудочков за счет усиления прохождения импульсов по дополнительным путям. Особенно опасен верапамил (и дигоксин, см. далее) при мерцании-трепетании предсердий, а также при ретроградном типе импульсации.

Наиболее выгодны БКК у больных с сопутствующей АГ, ИБС, бронхиальной астмой. Они хорошо переносятся, не обладают выраженными аритмогенными свойствами. Однако у отдельных больных могут оказать кардиодепрессивное действие, опасны на фоне брадикардии, СССУ, выраженной недостаточности кровообращения. При сочетании с ББ возможно усиление кардиодепрессивного действия вплоть до остановки сердца (особенно когда один из препаратов вводится парентерально). Могут вызывать запоры, вплоть до паралитического илеуса. При сочетанном использовании с СГ концентрация последних повышается на 70%. Применение БКК при желудочковой тахикардии (с широким комплексом QRS, ошибочно принятой за наджелудочковую), может вести к тяжелой гипотонии, фибрилляции желудочков и остановке сердца. Для коррекции избыточного эффекта можно использовать глюконат кальция, определенное антидотное действие могут оказывать атропин, изадрин. Дилтиазем обладает менее выраженным отрицательным инотропным эффектом, более стабильной фармакокинетикой и меньшим разбросом доз при введении внутрь: 240-360 мг (4-6 таблеток) обычно эффективны. Более пригоден для профилактики, т. к. в сравнении с верапамилом мало разрушается печенью. Обладает заметным антиагрегантным эффектом. Оба препарата имеют пролонгированные формы (*изоптин SR, дилрен*).

При узловой пароксизмальной тахикардии на фоне узкого QRS (когда эффект «повторного входа» реализуется внутри атриовентрикулярного сочленения), так называемой «реципрокной» наджелудочковой тахикардии могут быть эффективны препараты аденозина. Обычно используют АТФ (за рубежом — *аденокард, L-аденокор*). Препарат воздействует на аденозиновые рецепторы сердца (A_1 подтип), блокирует вход в клетку кальция и выход калия, проявляя отрицательный ино-, дромо- и хронотропный эффекты. Вводят внутривенно струйно, без разведения, 1-4 мл (чаще — 1-2, в 1 мл — 3 мг), антиаритмическое действие проявляется через 30 сек, обуславливается возникающей АВ-блокадой, синусовой брадикардией или сочетанием этих эффектов. Побочные эффекты (тошнота, головокружение, снижение АД, одышка, чувство жжения в груди) за счет стимуляции A_2 подтипа рецепторов отмечают в 30-60% случаев. Активность снижается в присутствии блокаторов аденозиновых рецепторов (теофиллин, кофеин). Может вызвать бронхоспазм и у больных астмой не применяется. Возможно, из-за частых побочных эффектов в нашей стране используют ограниченно, да и в мировой практике в последние годы

вместо аденозина чаще применяют ББ: *сotalол* или – сверхкороткого действия – *эсмолол* (бревиблок).

Сердечные гликозиды (СГ) – обычно используются при мерцательной аритмии, особенно на фоне сердечной недостаточности, реже – при узловой пароксизмальной тахикардии. В их действии имеется известное сходство с верапамилом: накапливаются в АВ сочленении, блокируют проводимость (одновременно повышая ее в дополнительных пучках в случае их наличия – опасны при синдроме WPW); укорачивают рефрактерный период предсердий и желудочков, проявляют холиномиметическое действие. Естественно, сохраняется и основное – инотропное – действие. Чаще всего используют *дигоксин* внутривенно или внутрь. В отличие от БКК, гликозиды усиливают сердечный выброс – выгоднее при сопутствующей СН.

Если для лечения мерцательной аритмии предполагается использовать электроимпульсную терапию (плановую электрическую кардиоверсию), то за 3 дня до ее проведения СГ отменяют. Препараты ведут к потере калия миоцитами, поэтому сами являются аритмогенами. Изменение характера аритмии на фоне их применения дает основание думать о гликозидной интоксикации. В этом случае может помочь введение препаратов калия. Более эффективно применение фрагментов антител к дигоксину (препарат *дигибайнд*). Аритмогенность гликозидов могут повысить кальций, диуретики, ГКС. В целом роль СГ как противоаритмических средств в настоящее время невелика (за исключением контроля частоты ритма желудочков при мерцательной аритмии, но даже в этом случае оценка их полезности неоднозначна).

Препараты универсального действия

ББ – более активно купируют суправентрикулярные тахикардии (хотя по мощности существенно уступают мембраностабилизаторам), но могут использоваться и при желудочковых формах. Влияют на связанный с действием катехоламинов (и кальций-зависимый) механизм возбуждения клеток, в большей степени – на зоны с выраженной адренергической иннервацией (синусный, атриовентрикулярный узлы). Препараты подавляют спонтанную деполяризацию, нарушают взаимодействие кальция с катехоламинами, замедляют проводимость. Активнее «работают» в ишемизированном миокарде, повышая, в частности, порог желудочковой фибрилляции. Активны при узловых тахикардиях, когда АВ узел является частью петли re-entry. В настоящее время считаются препаратами выбора для профилактики (с учетом противопоказаний, в первую очередь, СН и гипотонии) аритмий на фоне острого ИМ. При желудочковой тахикардии их эффект выше, если ранее больные не получали другую антиаритмическую терапию (амиодарон, дефибрилляция). Их считают препаратами выбора при желудочковых аритмиях, индуцируемых нагрузкой. Активны при мерцательной аритмии, особенно возникшей в связи с *тиреотоксикозом*,

выгодно их использовать при сочетании аритмии с артериальной гипертонией. Отмечена активность при желудочковых аритмиях у детей, в частности, катехоламинового генеза. Их использование считается обязательным на фоне лечения мерцательной аритмии препаратами группы 1с (пропафенон, флекаинид) для профилактики проаритмического действия последних. Хорошо действуют при синусовой тахикардии любого генеза, кроме гликозид-зависимой.

Основной, наиболее мощный препарат этой группы — *пропранолол* (анаприлин, обзидан). Для купирования приступа вводят внутривенно 5-10 мг за 5-10 мин. Эта доза эффективна для большинства больных, в сутки вводят не более 20 мг. Возможно начать с 1 мг и добавлять по 1 мг каждые 15 мин. При внутреннем введении диапазон возможных доз значительно шире — от 20-40 до 360 и более мг в сутки, т. к. большинство ББ (кроме атенолола, надолола) при первом прохождении через печень метаболизируются на 75% и более. Ориентиром при подборе эффективной дозы может служить частота пульса. Подбирают такую дозу, которая бы урежала ЧСС в покое при синусовой тахикардии примерно на 20% через 1-2 часа после введения.

Побочные эффекты пропранолола хорошо известны. Часть их зависит от основного β_1 -блокирующего действия: гипотония, снижение сердечного выброса, избыточная брадикардия; часть связана с неселективностью препарата (влияние на β_2 -рецепторы) — бронхоспазм, возникновение гипогликемии. Некоторые побочные эффекты зависят от возникающего преобладания тонуса α -адренорецепторов: спазм периферических сосудов (синдром Рейно), обострение вариантной стенокардии (к тому же следует учитывать атерогенный эффект пропранолола). Наконец, центральное его действие может обусловить депрессию, сонливость, галлюцинации.

Метопролол — кардиоселективный ББ, ряд исследователей отмечают его преимущества при сопутствующей ИБС. Другие кардиоселективные ББ, препараты с внутренней симпатомиметической активностью при аритмиях обычно менее эффективны и применяются реже. *Надолол* (коргард) — некардиоселективный ББ с достаточным антиаритмическим действием, меньше, чем пропранолол, проникает в ЦНС, не обладает негативным влиянием на почечный кровоток, стабильнее всасывается из кишечника. Если на фоне введения ББ развивается или усиливается СН, предпочтительнее для коррекции использовать ИАПФ, так как СГ малоэффективны и опасны (хотя и способны потенцировать антиаритмическое действие ББ), а диуретики могут провоцировать аритмии. Как и при других патологических состояниях, резкая отмена ББ может вести к «синдрому отмены» с обострением основного заболевания.

Помимо СГ, эффект ББ усиливает хинидин. Потенциально опасными, помимо верапамила, считаются их комбинации с амиодароном и клонидином.

Мембраностабилизаторы : общий механизм их действия — блокада мембранных натриевых каналов (а также — калиевых). Это — самая обширная и в целом наиболее эффективная группа ААС, представленная несколькими подгруппами, близкими по действию либо по химическому строению. Широко использовавшиеся ранее в мировой практике 2 препарата группы 1а — *прокаинамид* и *хинидин* (сейчас их применение существенно сократилось) имеют определенное сходство между собой по характеру действия.

Хинидин — классический, самый старый и самый мощный по влиянию на проводимость препарат, в мире до сих пор достаточно популярен. При введении внутрь хорошо всасывается, концентрация его в миокарде в несколько раз выше, чем в крови. В настоящее время выпускаются как инъекционные его формы (хинидина глюконат, гидрохлорид), так и пролонгированные варианты (хинидин-дурулес, квинаглул и др.). Эффективность хинидина определяется блокадой входа в клетку не только натрия, но и кальция. Удлинняет потенциал действия, относительный и абсолютный рефрактерный периоды, интервалы PQ, QRS, QT.

Наиболее эффективен при пароксизмальной форме мерцательной аритмии, реже — при суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии (если число сокращений меньше 150 в мин). При этом его применяют (после введения пробной дозы 0,1 г для определения чувствительности) по 0,2-0,3 г каждые 2-3 часа до общей дозы 2 г. Эффект хинидина (лучше применять пролонгированные формы) повышается, если за 30 мин до него вводят амиодарон либо пропранолол, либо верапамил. При хронической форме мерцательной аритмии хинидин иногда применяется с целью медикаментозной кардиоверсии. При этом эффект до 1 года сохраняется у половины больных. Вместе с тем, по данным ряда мета-анализов, смертность у таких больных при приеме хинидина выше, чем на фоне плацебо. Введению препарата должна предшествовать терапия непрямыми антикоагулянтами для снижения риска тромбоэмболии (из «ушка» предсердия) после восстановления ритма. Сейчас вместо хинидина обычно используют пропафенон или амиодарон (см. далее), столь же эффективные и менее токсичные; еще более эффективна электроимпульсная терапия (ЭИТ).

Хинидин проявляет выраженное **М-холинолитическое действие**, что, во-первых, ведет к традиционным побочным эффектам (сухость во рту, нарушения зрения, мочеиспускания, атония кишечника, особенно у пожилых и тучных больных), а во-вторых, определяет известную нестабильность антиаритмического действия, т. к. блокада блуждающего нерва способствует тахикардии. На фоне введения препарата антиаритмические мероприятия, связанные с повышением тонуса n. vagus (проба Вальсальвы и др.), обычно малоэффективны. Желательно не сочетать его с другими холиноблокаторами. Может повышать ЧСС. В высоких дозах оказывает кардиодепрессивное действие (в средних дозах это не

выражено), гипотонию — в основном при внутривенном введении за счет β -адреноблокирующего эффекта. Противопоказан при исходных нарушениях проводимости (удлинение QT), его отменяют при возникшем резком расширении комплекса QRS, неэффективности больших доз. Аритмогенен, может, в частности, спровоцировать желудочковую экстрасистолию типа «пируэт» в связи с чрезмерным удлинением потенциала действия и возникновением ранней спонтанной деполяризации. Как следствие, могут возникать обморочные состояния. На фоне гипокалиемии эффективность снижается. Из внесердечных токсических проявлений наиболее вероятны диспепсические расстройства (самое частое осложнение), расстройства зрения, слуха, лейкопения; сочетание головной боли, головокружения, звона в ушах носит термин «хинидиновый цинхонизм». Для ускорения выведения хинидина через почки в таких случаях следует подкислить мочу (прием лимонной, аскорбиновой кислоты, фруктовых соков). При внутримышечном введении препаратов хинидина наблюдается повышение активности фермента креатинкиназы — маркера повреждения миокарда (и мышечной ткани вообще). Беременным хинидин обычно не вводят.

Прокаинамид (новокаинамид) — по свойствам близок к хинидину, несколько слабее, в частности, по влиянию на рефрактерность, поэтому используется в больших дозах (в среднем 3–6 г в сутки). Наиболее эффективен при синдроме WPW, а также при желудочковой тахикардии — используют при неэффективности лидокаина (10 мл 10% раствора с 10 мл физраствора внутривенно медленно — не выше 50 мг/мин). Используется также при пароксизмальной форме мерцательной аритмии, если число сокращений больше 150 в мин — здесь он на первом месте, наряду с амиодароном; при трепетании предсердий. Вместе с тем, его применение возможно лишь при отсутствии СН и расстройств гемодинамики. Нередко в первые минуты после введения учащает сердечные сокращения (возможно, за счет холинолитического действия). Вводят внутривенно, внутримышечно или внутрь (редко). Внутрь первая доза может быть нагрузочной — до 1,5 г. Снижает периферическое сопротивление, поэтому **при внутривенном введении наготове должен быть раствор фенилэфрина (мезатон)**, причем детям и лицам с склонностью к гипотонии его вводят в одном шприце с прокаинамидом.

Прокаинамид может вызвать внутрижелудочковую блокаду, резкое удлинение QRS, его не вводят при аритмиях дигиталисного генеза. Подобно хинидину, проявляет холинолитический и кардиодепрессивный эффект, может усугубить сердечную слабость. Из прочих осложнений часто вызывает поносы, другие диспепсические расстройства. Иногда дает неврологические расстройства, поражения крови (лейкопения, эозинофилия). При развитии агранулоцитоза от него погибает до 25% заболевших. У трети больных при длительном введении описана симптоматика СКВ — обычно по типу артрита, реже — плеврит, перикардит

(даже с наличием LE клеток). Основное отличие от истинной СКВ — доброкачественность течения (синдром исчезает при отмене лекарства), не характерно поражение почек, отсутствуют аутоантитела к ДНК. Тем не менее у больных с артритом относительно противопоказан (у них развитие синдрома завуалировано). Для длительной профилактической терапии аритмий его вообще лучше не назначать, рассматривают обычно как надежное средство экстренной помощи. Несколько менее токсичен и в 2 раза дольше действует его метаболит — N-ацетилпрокаинамид. Вводят до 3 г в сутки.

В большинстве случаев к хинидину и прокаинамиду рекомендуется добавлять ББ.

Пропафенон (пропанорм) по структуре схожен с пропранололом, сочетает электрофизиологические свойства мембраностабилизатора, ББ и БКК. Относится к наименее токсичным препаратам группы Ic как при внутреннем, так и при внутривенном введении, может дать эффект при резистентности к другим ААС, при синдроме WPW. Внутрь вводят в дозах 450–600 (до 1200) мг в сутки (таблетки — 150 и 300 мг, их не разжевывают), начиная лечение с меньшей дозы. Всасывание довольно нестабильно и эффективная доза у разных больных может существенно отличаться. Считается, наряду с амиодароном, одним из наиболее эффективных препаратов для купирования и профилактики пароксизмов мерцательной аритмии у больных без выраженной органической кардиальной патологии (на фоне ББ).

Препарат не лишен побочных эффектов: возможны диспепсические расстройства, металлический вкус во рту, запоры, снижение остроты зрения, нарушения сна, головокружения, иногда — холестаз, снижение потенции. Противопоказан при острой сердечной слабости, кардиогенном шоке, нарушениях проводимости, брадикардии. Легко передозировать, т. к. терапевтическая широта невелика.

Использование пропафенона, хинидина, прокаинамида может привести к увеличению числа предсердных импульсов, проведенных к желудочкам. Причины этого феномена различны: ваголитический эффект, уменьшение частоты возбуждения предсердий, переход мерцательной аритмии в трепетание предсердий с проведением 1:1. В последнем случае возможно возникновение аберрантного проведения по одной из ножек пучка Гиса, и появившуюся аритмию с широкими комплексами QRS часто ошибочно принимают за желудочковую тахикардию. Поэтому антиаритмические агенты, относящиеся к I классу, не должны назначаться без предварительного применения препаратов, замедляющих атриовентрикулярное проведение (СГ, ББ или урежающие ритм БКК). Правда, для пропафенона это менее характерно, так как он, как уже упоминалось, сочетает свойства препарата группы Ic и ББ.

В России примерно по тем же показаниям, что пропафенон, используют *лаппаконитин* (аллапинин). Имеется опыт использования препарата практически при всех вариантах аритмий. Вместе с тем высок риск

аритмогенного действия, особенно на фоне СН и перенесенного ИМ. Вводят внутрь.

Несколько активных ААС являются производными фенотиазина. К наименее токсичным при пероральном введении препаратам этой подгруппы, хотя и не очень мощным, относится *морицизин* (этмозин) — группа Ic (некоторыми относится к группе Ib, поскольку укорачивает потенциал действия). Этот препарат получен и впервые начал применяться в нашей стране. Способен блокировать проведение импульсов как по основным, так и по добавочным пучкам, эффективен и относительно мало опасен при синдроме WPW. Более активен при желудочковых аритмиях, удобен для поддерживающей терапии; у *этмозина* редко проявляется «феномен ускользания», т. е. исчезновения первоначального позитивного эффекта. При мерцательной аритмии действует довольно слабо. Чаще всего препарат вводят внутрь. Важно правильно дозировать этмозин: первая доза, по ряду рекомендаций, должна быть «нагрузочной» — примерно 500 мг (10 таблеток) у взрослых, затем по 200–300 мг через 8 часов. Средние дозы — 600–800 мг в день. Внутривенно этмозин вводят до 150 мг (6 мл 2,5% раствора) «болюсом», т. е. быстро, с 10–15 мл физраствора. Малые дозы могут провоцировать экстрасистолию, передозировка ведет к нарушению проводимости, сердечной слабости и судорожному синдрому (обычно при внутривенном введении).

Этацизин (международное название диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин!!! реально непроизносимо) — диэтиловый эфир этмозина. Один из наиболее мощных препаратов, активен при желудочковых аритмиях (часто — при неэффективности других ААС). Вместе с тем значительно токсичнее этмозина, осложнения встречаются у 1/3 больных: онемение языка, диплопия, уширение комплекса QRS (обычно сигнал к отмене препарата), часто — аритмогенный эффект. Обычная разовая доза — 1 мг/кг (150–200 мг в сутки), но для снижения риска токсических эффектов некоторые авторы рекомендуют уменьшать ее в 2 раза. На фоне свежего ИМ препарат нежелателен, т. к. может вызвать блокаду синусового узла. Как и другие препараты группы Ic, опасен и используется ограниченно.

Блокаторы калиевых каналов: *Амиодарон* (кордарон) — важнейший препарат универсального действия. По структуре похож на тиреоидные гормоны. В механизме действия основное — блокада калиевых каналов, опосредующих реполяризацию, со снижением выхода калия из клетки, удлинением трансмембранного потенциала действия и рефрактерного периода (предсердия, желудочки, АВ сочленение, дополнительные пути) с созданием гомогенных условий для реполяризации по всему миокарду. Блокирует открытые калиевые каналы, поэтому, в отличие от ряда других препаратов 3 класса, эффективность не снижается на фоне тахикардии. Натриевые каналы тоже блокирует, в основном инактивированные (деполяризованные), т. е. в отличие от хинидина, на высокой частоте ритма.

Обладает, кроме того, симпатолитическим и, в определенной степени, β -блокирующим (снижает число β -рецепторов), М-холинолитическим эффектом. **Не подавляет внутрижелудочковую проводимость**, может использоваться при ее нарушениях.

Главное преимущество амиодарона — **высокая активность при желудочковых тахикардиях, резистентных к другим препаратам**. Многие считают его наиболее эффективным ААС (приблизительно в 70% случаев). К тому же амиодарон проявляет антиангинальные свойства, в невысоких дозах оказывает позитивный эффект при СН (легкой степени), не подавляет функцию левого желудочка, возможно, в связи с умеренным сосудорасширяющим эффектом. **Высокоэффективен в отношении аритмий на фоне синдрома WPW и при гипертрофической кардиомиопатии**. Как и ББ (и в отличие от препаратов классов Ia и Ic) **снижает летальность у больных после инфаркта миокарда почти на 30%, целесообразен для профилактики внезапной аритмической смерти**. По результатам мета-анализов, снижает общую смертность на 13%, а «аритмическую» — на 30%. Особенно удобен у больных с систолической дисфункцией левого желудочка, которым не всегда удастся помочь β -адреноблокаторами. Имеются, однако, данные, что у таких больных изменена фармакокинетика препарата, что требует тщательного подбора дозы. **Высокоэффективен при пароксизмальной и устойчивой форме мерцательной аритмии — дает меньше побочных эффектов, чем хинидин и ведет к более выраженному урежению ритма при мерцании**. При неэффективности к амиодарону можно добавить хинидин (правда, комбинация имеет аритмогенный потенциал, в то время как сам амиодарон — мало аритмогенен).

Эффект после введения внутрь проявляется **после довольно длительного латентного периода (7-10 дней)**. В это время вводят по 1 г в сутки, затем — поддерживающую дозу — 0,2-0,4 г. Другой вариант — первые 10 дней — по 0,6 г в сутки, затем — по 0,1-0,2 г. При необходимости быстрого эффекта используют капельное внутривенное введение (3-6 мл 5% раствора за 10-30 мин) — есть данные, что быстрый эффект связан в основном с β -блокирующим действием.

Вместе с тем препарат довольно токсичен, что ограничивает его применение. Самое опасное осложнение — **легочные инфильтраты** (острый лекарственный пневмонит) и фиброз («**кордароновое легкое**») — у 1-15% больных, использующих препарат более года, правда, лишь при достаточно больших дозах — 400-600 мг в сутки, что бывает необходимо при желудочковых аритмиях. При раннем обнаружении изменений и отмене препарата они могут исчезнуть. За счет наличия в структуре йода (в одной таблетке — около 60 мг — почти полугодовая норма поступления йода в организм) может вызывать **нарушения функции щитовидной железы** (чаще по типу гипотиреоза, препятствуя переходу тироксина в более активный трийодтиронин, реже — гипертиреоз с усугублением тахикардии). Откладывается в роговице с некоторым нарушением ее прозрачности (ореолы

по периферии — обычно эффект проходит через несколько месяцев после прекращения приема).

Следует учесть, что после отмены амиодарон еще остается в организме до 1,5 месяцев, депонируясь в жировой ткани. Препарат не назначают беременным, больным бронхиальной астмой, при наличии блокады сердца или тяжелой СН. Детям назначают лишь при неэффективности других вариантов лечения. Существенно повышает концентрацию дигоксина. Иногда вызывает васкулиты, неврологические расстройства со стороны нижних конечностей. В нагрузочной фазе часто вызывает тошноту и рвоту. Вызывает **фотодерматозы, у некоторых — синеватую окраску кожи**. При необходимости комбинирования с другими ААС дозу препарата обычно снижают наполовину.

Соталол (соталекс) — ББ по природе, но с выраженным влиянием на калиевые каналы — является препаратом, в какой-то степени сходным с амиодароном. Лучше всасывается, чем амиодарон, назначается в дозах 160–320 мг в сутки. По некоторым данным, более эффективен, чем пропранолон, прокаионамид, хинидин у **больных с желудочковой тахикардией** в плане предупреждения смерти и рецидивов. При наджелудочковой пароксизмальной тахикардии в стандартах ряда стран конкурирует с верапамилом и превосходит по безопасности препараты аденозина. В то же время при фибрилляции предсердий малоактивен. Выводится почками, при передозировке, в отличие от кордарона, может быть удален с помощью гемодиализа. Соталол (как и хинидин) довольно часто ведет к возникновению желудочковой экстрасистолии (аритмия типа «пируэт», риск ее ниже, если на фоне лечения интервал QT не превышает 500 мс), может оказать кардиодепрессивный эффект. Риск повышается на фоне применения диуретиков (гипокалиемия). В отдельных исследованиях смертность больных при его применении даже повышалась. В этом он существенно отличается от «жизнеспасающего» амиодарона. Правда, исследовался D-соталол (правовращающий изомер). При изучении рацемической смеси (D-L-соталол) повышения смертности не наблюдали. Побочные эффекты, как у других ББ (см. выше). Новыми препаратами этой группы являются *ибутилид* и *дофетилид*. В ряде исследований по эффективности не уступали амиодарону и соталолу. Показания к назначению более ограниченные, в частности, ибутилид назначают для восстановления ритма при пароксизме мерцательной аритмии или предсердной тахикардии, причем сам он, подобно соталолу, обладает определенным аритмогенным потенциалом.

ААС, действующие преимущественно при желудочковых аритмиях

Желудочковые тахикардии (пароксизмальная тахикардия, экстрасистолы высоких градаций), в частности, у больных ИБС, особенно на фоне инфаркта миокарда, представляют серьезную угрозу жизни больного. От препаратов этой группы требуется минимальный кардиодепрессивный,

аритмогенный эффект, отсутствие влияния на проводимость. Этим требованиям в большей степени удовлетворяет группа 1в, «быстрые» ААС, которые блокируют натриевые каналы лишь при достаточно высокой частоте сердечных сокращений (отсюда — меньший риск брадикардии). Группы же 1а и 1с блокируют каналы и на фоне низкой ЧСС.

Основной препарат — *лидокаин* — мембраностабилизатор, кратковременно связывающийся с устьями как активированных, так и инактивированных (деполяризованных) натриевых каналов. Не меняет фазу 0 деполяризации, укорачивает потенциал действия, удлиняет диастолу. Наиболее выраженное действие оказывает на пучок Гиса, волокна Пуркинье, миокард желудочков. **Препарат выбора для купирования желудочковых аритмий, возникших на фоне острого ИМ. Вместе с тем для профилактики таких аритмий, судя по данным ряда исследований, использовать нецелесообразно (в отличие от ББ).** Эффективен при дигиталисной интоксикации (но требует достаточного уровня калия в миокарде).

Важными для эффективности лидокаина являются доза и темп введения. Обычно первую дозу препарата (80–120 мг — 4–6 мл 2% раствора) вводят внутривенно «болюсом» — за 2–3 мин, одновременно до 400 мг (4 мл 10% раствора) вводят внутримышечно, затем периодически проводят внутримышечные инъекции. Часто приходится вводить внутривенно капельно: 20 мл 2% раствора лидокаина разводят в 10 раз и вводят со скоростью примерно 1 мл в мин (иногда — в течение суток). Препарат в целом мало токсичен, но может вызвать гипотонию, тремор, судороги, при быстром введении — парестезии, сонливость, галлюцинации, изредка — остановку дыхания и сердца (как проявление передозировки). Советуют избегать его применения при выраженных цитопениях; иногда проявляет гепатотоксические свойства. У беременных вызывает сужение сосудов плаценты, у плода — брадикардию. При неэффективности лидокаина используют прокаинамид (10 мл 10% раствора с равным количеством физраствора струйно медленно) либо амиодарон (150–450 мг за 10–30 мин).

Предложен ряд аналогов лидокаина. В отечественной практике это *тримексин* — сходный эффект, но слабее; обычно используют 40 мг препарата внутривенно. *Мексилетин* (мекситил) выгодно отличается от лидокаина мощностью действия, возможностью приема внутрь (до 1000 мг в сутки, но обычно — 150 мг трижды в день) — он не разрушается в печени. Особенно эффективен в сочетании с сotalолом. Дополнительный эффект — обезболивание при нейропатиях различного генеза. Вместе с тем он токсичнее: гипотония, головные боли, нарушения координации, периферические невриты, тремор, судороги, при приеме внутрь — диспептические расстройства. Один из наиболее аритмогенных препаратов (что признается не всеми). Для лечения острых аритмий мало пригоден, т. к. приходится длительно подбирать индивидуальную дозу.

Фенитоин (дифенин) — группа 1в, в основном применялся при эпилепсии, а также в эндокринологии. Сочетает снижение возбудимости (отрицательный батмотропный эффект) с повышением проводимости (положительный дромотропный эффект), т. е. является по этим параметрам прямым антагонистом сердечных гликозидов. Может быть эффективным при аритмиях за счет гликозидной интоксикации, снижает опасность процедуры дефибриляции у больных, получавших гликозиды. **Достаточно токсичный препарат с нестабильной фармакокинетикой.** Частые осложнения — диспепсические расстройства, атаксия, нистагм. Может вызвать лейкопению, гиперплазию десен, иногда — поражение печени. На его фоне может повышаться концентрация других ААС и теofilлина. В настоящее время применяется крайне ограниченно

При желудочковых аритмиях типа «пируэт», при дигиталисных аритмиях эффективно внутривенное введение сульфата или хлорида магния. Аритмию типа «пируэт», кстати говоря, могут вызвать высокие дозы эритромицина, трициклических антидепрессантов (амитриптилин), нейролептиков (тиоридазин), антигистаминных препаратов 2 поколения (астемизол), особенно при их сочетании.

Препараты магния вводят и при наджелудочковых тахикардиях с возвратным возбуждением или на фоне синдрома WPW. Реже при желудочковых аритмиях (резистентных к лидокаину, на фоне отека легких) используют *бритилий* (орнид) — блокатор калиевых каналов с симпатолитическими свойствами (блокирует выход норадреналина в синапс). Вводят по 5–10 мг/кг внутривенно в течение 10–20 мин, реже внутримышечно. Активно накапливается в миокарде. Удлиняет потенциал действия и рефрактерный период в ишемизированных клетках. Может вызвать тошноту, рвоту, гипотонию за счет симпатолитического действия, усугубить почечную недостаточность.

Большие надежды связывали с мощными препаратами группы 1с — токайнидом, энкаинидом и др. Однако анализ результатов их применения выявил повышение летальности и от их применения практически отказались. Отечественный препарат этой группы *лаппаконитин* (аллапинин) по характеру действия сходен с фенитоином (не подавляет проводимость). Вводят по 100 мг в сутки в 4 приема, внутривенно — до 20 мг. В отечественной практике используется достаточно широко, наряду с пропафеноном, в мировой — признания пока не получил.

О некоторых комбинациях ААС уже упоминалось. Большинство комбинаций ведет к усилению основного эффекта, но также повышает токсичность: мембраностабилизаторы групп 1а и 1с — с ББ, БКК; лидокаин или мексилетин — с амиодароном или соталолом; амиодарон с хинидином или ББ. **Первоначально целесообразно использовать возможности монотерапии.**

Следует отметить, что с развитием хирургических и технических методов коррекции аритмий, в частности, синдрома WPW, роль лекарственных

препаратов этой группы становится более скромной (в отличие от многих других разделов фармакотерапии).

Применение ААС при отдельных вариантах аритмий

Эта информация частично излагалась выше. Цель данного небольшого раздела — организация материала с позиций нозологии для удобства читателя.

Предсердные экстрасистолы — обычно лечения не требуют. После ликвидации провоцирующих факторов (см. выше) в случае плохой переносимости аритмий оптимальным, видимо, является **использование ББ**.

Суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия (тахикардия с узким комплексом QRS). Наиболее частый механизм — re-entry при наличии аномальных путей внутри или рядом с АВ узлом, причем обычно возбуждение антеградно проводится по АВ узлу и ретроградно — по аномальным путям. Для купирования используют вагусные пробы (как можно раньше), внутривенно — **верапамил, соталол или аденозин**. Последний действует кратковременно, рецидивы предотвратить не способен, используют при отсутствии тяжелого коронарного атеросклероза и бронхиальной астмы. Как альтернатива возможно введение дигоксина (0,5 мг), ББ короткого действия эсмолола (бrevibлок) либо амиодарона (900 мг). ББ, дигоксин и верапамил применяют и для профилактики рецидивов. **Верапамил опасен у больных, недавно получавших ББ**. В настоящее время появилась возможность хирургического лечения (идентификация и рассечение аномальных проводящих путей). Реже данное нарушение ритма связано с наличием дополнительного пути (синдром WPW) или истинной предсердной тахикардией. Помимо вышеуказанных препаратов, при этом варианте (особенно для профилактики) можно использовать пропафенон либо амиодарон.

Трепетание предсердий — связано с возникновением крупного электрического контура в правом предсердии. Встречается значительно реже, чем мерцание. Частота сокращений предсердий обычно — 250-350 в мин, к желудочкам доходит разное число импульсов, наиболее выраженные гемодинамические расстройства — при проведении 1:1, что бывает при наличии дополнительных путей (обычно требуется электрическая кардиоверсия). Для снижения частоты сокращений желудочков применяют **дигоксин либо верапамил (блокада АВ сочленения), β-адреноблокаторы**. Синусовый ритм лекарствами обычно не восстанавливается. Препараты I класса могут спровоцировать проведение 1:1.

Мерцательная аритмия (МА — фибрилляция предсердий): имеется много «переплетающихся» волн re-entry, число сокращений — выше 350. В ушке фибриллирующего предсердия образуются тромбы с реальной опасностью эмболии. При возникновении этой аритмии на фоне гипертиреоза эффективна антитиреоидная терапия. Сходные формы (но связанные с политопными эктопическими очагами автоматии и осложняющие течение многих заболеваний сердца либо хронических заболеваний

легких) провоцируются ксантинами и могут исчезнуть при их отмене. В хронических ситуациях снижение частоты сокращений желудочков, как и в случае трепетания предсердий, пытаются достичь с помощью **дигоксина** (нередко — в сочетании с ББ) либо **верапамила**. Препаратами класса I (**хинидин**, **прокаинамид**, **пропафенон**) лишь изредка удается восстановить синусовый ритм, более успешно они (а также **амиодарон**) используются для его поддержания после кардиоверсии, которой **должна предшествовать антикоагулянтная терапия** (варфарин с добавлением аспирина) в течение 3 недель как профилактика эмболий.

Для купирования пароксизма МА наиболее эффективен и наименее опасен амиодарон, а также пропафенон (в случае отсутствия у больного противопоказаний к его применению — см. выше).

Аритмии с широким комплексом QRS (обычно — желудочковые экстрасистолы, тахикардии, аритмия типа «пируэт»).

Как уже упоминалось, экстрасистолия лечения нередко не требует. При необходимости лечения и отсутствии противопоказаний можно начать с внутривенного введения ББ или **амиодарона**, затем попытаться применить **лаппаконитин**. Даже в случае прогностически значимых экстрасистол (постинфарктный период, стеноз аортального клапана, СН) их купирование препаратами I класса смертность не снижает.

Желудочковая пароксизмальная тахикардия купируется лидокаином (см. выше). Любой другой препарат (прокаинамид, мексилетин, пропафенон, другие препараты группы Ic) применяют только при недоступности кардиоверсии или, если введение лидокаина, будучи неэффективным, не вызвало, тем не менее, нежелательных реакций. Для профилактики используют препараты 1, 2 или 3 класса на основании данных электрофизиологических исследований (здесь данная проблема не рассматривается).

Тахикардия типа «пируэт» с непрерывным изменением вектора комплекса QRS (может перейти в фибрилляцию желудочков) нередко провоцируется лекарственными препаратами, в том числе, антиаритмиками с удлинением интервала QT (которое бывает и генетически обусловленным). Следует исключить средства с потенциальным кардиотропным эффектом (например, антидепрессанты), **нормализовать баланс калия и магния**. Могут оказаться полезными ББ.

При фибрилляции желудочков в промежутках между разрядами дефибриллятора внутрисердечно вводят эпинефрин (адреналин), хлорид кальция, при неэффективности — лидокаин или прокаинамид. Внутривенно можно ввести гидрокарбонат натрия, оксibuтират натрия, промедол.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. В чем риск использования изопrenalина?
2. Предложите пути коррекции тахиаритмии на фоне гипертиреоза.
3. Назовите препараты I выбора при пароксизмальной тахикардии с узким комплексом QRS.

4. Какие препараты опасно назначать одновременно с верапамилом? Почему?
5. Назовите 2 препарата группы I, используемых при пароксизмальной форме МА.
6. Почему при аритмиях пропранолол используют шире, чем при АГ?
7. Какие универсальные ААС представляются наименее опасными?
8. Каковы предпосылки эффективности ААС с точки зрения ионного баланса?
9. Возможные опасности при введении препаратов аденозина?
10. В чем риск использования БКК на фоне синдрома WPW?
11. В какой ситуации в качестве ААС используют дигоксин?
12. В какой ситуации ББ – ААС выбора?
13. В какой ситуации лидокаин – ААС выбора?
14. Назовите 4 НЭ хинидина.
15. Какие ААС можно попытаться использовать при неэффективности лидокаина?
16. Какова непосредственная опасность при введении прокаинамида? Профилактика?
17. Какова главная позитивная сторона действия амиодарона?
18. Как скоро начнет действовать амиодарон при введении внутрь? А внутривенно?
19. Назовите 2 основных НЭ амиодарона.
20. Чем можно попытаться снять аритмию типа «пируэт»?

КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТЫ

1. Применение М-холинолитиков при блокадах нежелательно на фоне:
 - а) диабета;
 - б) гипотиреоза
 - г) глаукомы и аденомы простаты;
 - д) при любой из этих патологий;
 - е) верного ответа нет.
2. Препарат первичного выбора для профилактики желудочковой тахикардии на фоне ИМ:
 - а) верапамил;
 - б) лидокаин;
 - в) дигоксин;
 - г) пропранолол;
 - д) правильного ответа нет.
3. Самое опасное осложнение от амиодарона:
 - а) гипотиреоз;
 - б) пневмониты;
 - в) фотосенсибилизация;
 - г) нейропатии;
 - д) паркинсонизм.

4. ББ противопоказаны при:
 - а) ЧСС ниже 50 в мин;
 - б) синдроме Рейно;
 - в) бронхиальной астме;
 - г) декомпенсированном сахарном диабете;
 - д) все перечисленное – противопоказания.
5. Быстрот введение прокаинамида может вызвать:
 - а) брадикардию;
 - б) гипотонию;
 - в) тошноту;
 - г) головную боль;
 - д) верного ответа нет.
6. Предпосылка неэффективности большинства антиаритмических препаратов:
 - а) гипокальциемия;
 - б) гипермагнезиемия;
 - в) гипонатриемия;
 - г) гипокалисемия;
 - д) все в одинаковой степени.
7. Введение магния наиболее целесообразно:
 - а) при наджелудочковой пароксизмальной тахикардии;
 - б) при синдроме WPW;
 - в) при тахикардии типа «пируэт»;
 - г) при атриовентрикулярной блокаде;
 - д) вообще нецелесообразно.
8. При наджелудочковой (узловой) пароксизмальной тахикардии вместо верапамила нередко вводят:
 - а) лидокаин;
 - б) прокаинамид;
 - в) хинидин;
 - г) аденозин.
9. При неэффективности лидокаина обычно используют:
 - а) прокаинамид;
 - б) пропафенон;
 - в) пропранолол;
 - г) верапамил;
 - д) дигибайнд.
10. Пропранолол – препарат выбора:
 - а) для лечения наджелудочковой пароксизмальной тахикардии;
 - б) для купирования аритмий на фоне острого инфаркта миокарда;
 - в) для профилактики аритмий на фоне острого инфаркта миокарда;
 - г) как препарат для борьбы с асистолией;
 - д) правильного ответа нет.

11. Возникновение СКВ-подобного синдрома отмечено на фоне приема:
 - а) хинидина;
 - б) прокаинамида;
 - в) аденозина;
 - г) амиодарона;
 - д) соталола.
12. Основное показание для пропafenона:
 - а) мерцательная аритмия;
 - б) нечастые желудочковые экстрасистолы;
 - в) реанимация при фибрилляции предсердий;
 - г) синдром WPW;
 - д) верного ответа нет.
13. Желудочковая аритмия на фоне ОКС купируется:
 - а) аденозином;
 - б) амиодароном;
 - в) лидокаином;
 - г) соталолом.
14. Дигоксिनovou аритмию провоцирует:
 - а) гипокалиемия;
 - б) гиперкальциемия;
 - в) гипوماгнемия;
 - г) все перечисленное;
 - д) верного ответа нет.
15. Осложнениями при лечении АВ-блокады β -адреномиметиками могут быть:
 - а) обострение клиники ИБС;
 - б) тахикардии;
 - в) приступы бронхоспазма;
 - г) любое из перечисленного;
 - д) только (а) и (б).

Примеры форм выпуска и доз основных кардиотропных препаратов

Препарат	Лекарственная форма	Дозы
<i>ИАПФ, блокаторы рецепторов к AT_2</i>		
Каптоприл	таб. 0,025, 0,05	АГ: 12,5 мг 2-3 р в сутки, при использовании с диуретиками или у пожилых начальная доза — 6,25 мг 2 р в сутки, увеличение с интервалами в 1-2 нед ХСН: внутрь начальная доза 6,25-12,5 мг 1 р в сутки
Лизиноприл	таб. 0,005-0,02	2,5-40 мг 1 р в сутки
Периндоприл	таб. 0,002, 0,004	2-8 мг 1 р в сутки
Фозиноприл	таб. 0,0015, 0,01	10-20 мг 1 р в сутк
Эналаприл	таб. 0,005 – 0,02	5-20 мг 1 р в сутки
Валсартан	таб. 0,08 – 0,32	40-160 мг 1-2 р в сутки

Препарат	Лекарственная форма	Дозы
Ирбесартан	таб. 0,15, 0,3	150-300 мг 1 р в сутки
Лозартан	таб. 0,0125, 0,05	50-100 мг 1 р в сутки
<i>Диуретики</i>		
Гидрохлортиазид (гипотиазид)	таб. 0,025, 0,01	АГ, ХСН: Внутрь 12,5-50 мг утром, макс. — 100 мг в сутки
Индапамид	таб. 0,0025 ретард 0,0015	2,5 мг 1 р в сутки ретардные формы — 1,5 мг/сут 1 р в сутки
Спиронолактон	таб. 0,025	25-200 мг/сут за 1-2 приема, у детей — 3 мг/кг/сут в несколько приемов
Торасемид	таб. 0,005, 0,01	5-10 мг утром, (до 20-40 мг/сут)
Фуросемид	таб. 0,04 р-р д/ин. 1% 2 мл	Внутрь 40 мг утром, макс. — 2 г, р-р — в/м, в/в медленно — 20-50 мг (не быстрее 4 мг/мин), макс. — 20 мг, в/в инфузия — 250 мг в течение 1 часа
<i>β-адреноблокаторы</i>		
Бисопролол	таб. 0,0025-0,01	1,25-10 мг 1 р в сутки
Карведилол	таб. 0,00625-0,025	3,125-25 мг 1-2 раза/сут
Метопролол	таб. 0,05, 0,1 р-р д/ин. 0,1% 5 мл	100-300 мг/сут за 1-3 приема В/в — 5 мг 2-3 раза в течение 15 мин
Пропранолол	таб. 0,01, 0,04 р-р д/ин. 0,25% 1 мл	80-320 мг в 2-3 приема В/в при аритмиях, нестабильной стенокардии, ИМ — 1 мг в течение 1 мин, повторная инъекция через 2 мин, макс. доза — 10 мг
<i>Блокаторы кальциевых каналов</i>		
Амлодипин	таб. 0,05, 0,01	5-10 мг 1 р в сутки
Верапамил	таб. 0,04, 0,08 р-р д/ин. 0,25% 2 мл	240-480 мг/сут в 1-3 приема В/в медленно — 5-10 мг в течение 2-3 мин
Нифедипин	таб. 0,01	10-40 мг 1-2 р в сутки
Фелодипин	таб. ретард 0,0025-0,01	5-20 мг/сутки
<i>α-адреноблокаторы</i>		
Доксазозин	таб. 0,001-0,004	1-16 мг 1 р в сутки
<i>Гипотензивные препараты центрального действия</i>		
Клонидин	таб. 0,000075-0,0003 р-р д/ин. 0,01% 1 мл	0,05-0,1 мг 3 р в сутки (под язык) в/в медленно — 0,15-0,3 мг

Препарат	Лекарственная форма	Дозы
Метилдопа	таб. 0,25, 0,5	250 мг 2-3 р в сутки повышать ступенчато с интервалами 2 дня и более, макс. — 3 г/сут
Моксонидин	таб. 0,0002-0,0004	0,2-0,4 мг утром
<i>Сердечные гликозиды</i>		
Дигоксин	таб. 0,0001, 0,00025 р-р д/ин. 0,025% 1 мл	0,125 – 0,25 мг 1 р в сутки в/в — до 0,5 мг
Строфантин	Р-р д/ин. 0,025%, 0,05% 1 мл	в/в — 0,125-0,5 мг
<i>Нитраты</i>		
Изосорбида динитрат	таб. 0,005- 0,06 капс. ретард 0,12 р-р д/ин. 0,1% 10 мл аэрозоль для сублинг. введ. 1,25 мг 300 доз	5-10 мг под язык, ретардные формы 10–20 мг не разжевывая до 6 р в сутки, в/в инфузионно — 2-10 мг/ч и более (САД не ниже 90 мм рт. ст). аэрозоль 1-3 дозы под язык
Изосорбида монострат	таб. 0,02, 0,04	10-40 мг 2-3 р в сутки монострат пролонг. формы — 1-2 р в сутки
Нитроглицерин	тал. п/я. 0,0005 Сирей для субл. исп 1% 10 мл таб. ретард 0,0065, 0,008 р-р д/инф. — 0,1% 10, 50, 100 и 400 мл	п/язык 0,3-1мг, аэрозоль — 1-2 дозы (не более 3 доз за 15 мин) не разжевывая, после еды 1-2 таб. в/в — 10-200 мкг/мин
<i>Гиполипидемические препараты</i>		
Аторвастатин	таб. 0,01- 0,04	10-80 мг/сутки в 1 прием
Никотиновая кислота	таб. 0,1, 0,5	начальная доза — 100-200 мг начальная доза — 100-200 мг кислота 3 р в сутки с постепенным повышением дозы до 1 г 3 р в сутки
Симвастатин	таб. 0,005- 0,08 мг	10-80 мг 1 раз в сутки на ночь
Ципрофибрат	капс. 0,	100 мг/сутки в 1 прием
<i>Антикоагулянты прямого действия</i>		
Гепарин	р-р д/ин. (флак.) — 5000 МЕ/1 мл 5 мл р-р для п/к введения (амп.) — 5000 МЕ/0,25 мл	В/в кап. — 15 МЕ/кг/ч, общая доза — 20 000-30 000 МЕ, макс. — 40000-60 000 МЕ. В/в стр. — 5000 МЕ П/к 10 000 МЕ 3-4 раза/сут. суточная доза препарата — не более 60 000-80 000 МЕ

Препарат	Лекарственная форма	Дозы
Далтепарин натрия	р-р д/ин. (шприцы) — 2500-5000 МЕ/0,2 мл	п/к в область живота — 4500-6000 МЕ/сут в 1-2-х инъекции в сутки - не менее — 4000-6000 МЕ
Надропарин кальция	р-р д/ин. (шприцы одноразовые) — 2850-9500 МЕ (0,3-1 мл)	п/к в область живота — 4500-6000 МЕ/сут в 1-2-х инъекции в сутки - не менее — 5700 МЕ
<i>Антикоагулянты непрямого действия</i>		
Аценокумарол	таб. 0,002	1-8 мг в сутки (контроль МНО!)
Варфарин	таб. 0,001- 0,005	5-10 мг в сутки (контроль МНО!)
<i>Антиагреганты</i>		
Аспирин	таб. 0,1-0,5	75-325 мг 1 р в сутки после еды
Клопидогрел	таб. 0,075	37,5-75 мг в сутки
<i>Средства для лечения нарушений ритма сердца</i>		
Аденозина фосфат	р-р д/ин. 0,3% 2 мл	В/в быстро 3 мг за 2 с под контролем АД и ЭКГ, повтор через 1-2 мин 6 мг
Амиодарон	таб. 0,2 р-р д/ин. 0,5% 3 мл	1-я нед — 200 мг 3 раза/сут, 2 нед — 200 мг 2 раза/сут, поддерж. доза — 200 мг в сутки. в/в 5 мг/кг за 20-120 мин под контролем АД и ЭКГ
Лидокаин	р-р д/ин. (амп.) — 1% 5 и 10 мл, 2% 2,5 и 10 мл, 10% 2 мл	в/в болюсно 100 мг за несколько мин, с немедленным началом инфузии 4 мг/мин за 30 мин. 2 мг/мин за 2 ч, затем 1 мг/мин.
Прокаинамид (новокаинамид)	таб. 0,025 р-р д/ин. 10% 5 мл	Внутрь до 50 мг/кг/сут в несколько приемов В/в 100 мг за 2 мин, повтор через 5 мин, макс. доза — 1 г
Соталол	таб. 0,08, 0,16 р-р д/ин. 1% 4 мл	Внутрь 80- 320 мг/сутки за 2 приема, в/в 20-120 мг за 10 мин. повтор через 6 ч
Хинидин	таб. 0,2	400-500 мг 3-4 р в сутки

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ, ИСПОЛЪЗУЕМЫХ ПРИ СИНДРОМЕ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ (СБО), АНТИГИСТАМИННЫХ СРЕДСТВ

СБО встречается при многих заболеваниях (аллергозы, эндокринные нарушения, интоксикации с преимущественным поражением легких, опухоли и т. д.). Вместе с тем, наиболее частыми причиной СБО является **бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)**. В их патогенезе имеются как общие черты, так и существенные различия, поэтому клинико-фармакологический подход к лечению СБО при этих состояниях не идентичен, хотя многие препараты используются в обеих клинических ситуациях. Следует отметить, что для ведения больных как БА, так ХОБЛ (в том числе — в разделе фармакотерапии) разработаны постоянно обновляемые международные рекомендации, называемые, соответственно, GINA и GOLD, материалы которых будут учитываться при дальнейшем изложении.

По современным представлениям, БА — IgE-опосредованное воспалительное заболевание бронхов, протекающее с обструкцией дыхательных путей (возможно, связанное с генетической патологией Th2-лимфоцитов — Т-хелперов), с активацией в первую очередь тучных клеток, эозинофилов («хронический рецидивирующий эозинофильный бронхит»), Т-лимфоцитов и высвобождением медиаторов: гистамина, лейкотриенов, брадикинина, интерлейкинов и других агентов. При этом гиперчувствительность воздухоносных путей к аллергенам обычно коррелирует с воспалительными изменениями, а степень проходимости бронхов может существенно меняться (даже на протяжении дня), в том числе под влиянием лекарственных препаратов.

В случае ХОБЛ (воспалительный процесс, связанный чаще всего с многолетним курением) играет роль эмфизема и перибронхиальный фиброз. В дыхательных путях преобладают нейтрофилы, выделяющие ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-1 β , а также протеазы, способствующие деструкции стенок альвеол и мелких бронхов. **Нарушения проходимости бронхов при ХОБЛ стабильны и поддаются лекарственным влияниям значительно хуже, чем при БА.**

Провоцирующими факторами бронхоспазма могут быть охлаждение, запыленность, различные аллергены, играет роль дефицит α -антитрипсина. В патогенезе «аспириновой» БА, когда приступ возникает на введение НПВС (реже — парацетамола), очевидно, играет роль блокада выработки релаксирующих простагландинов, а при БА «физического усилия», когда приступ возникает после физической нагрузки, придают значеис повышенной выработке лейкотриенов и препараты нового класса — блокаторы лейкотриеновых рецепторов (*монтелукаст*, *зафирлукаст*) могут дать дополнительный позитивный эффект (см. далее). Клиницисты нередко говорят об астме пищевого генеза, а также о трудно диагностируемом «кашлевом» варианте БА.

В основе нарушения проходимости бронхов для воздуха лежат несколько патофизиологических механизмов:

1. *Собственно спазм бронхиальной мускулатуры.* Бронхоконстрикция связана с активностью парасимпатической нервной системы, представленной блуждающим нервом, на окончаниях которого выделяется ацетилхолин. Последний активирует гуанилатциклазу (компонент М-холинорецептора) с накоплением цГМФ, который способствует высвобождению ионов кальция — универсального стимулятора мышечных сокращений. Тонус блуждающего нерва тесно связан с реакцией бронхов на холод и раздражающие воздействия. В составе чувствительных веточек вагуса имеется «волокно С», с импульсацией по которому часть исследователей связывает бронхоспастическую реакцию. По ряду данных, холинергическая стимуляция является определяющей при СБО у больных ХОБЛ.

Противоположное действие оказывает симпатическая нервная система: стимуляция адреналином аденилатциклазы (компонента β_2 -адренорецептора) с накоплением цАМФ, способствующего закрытию кальциевых каналов, депонированию кальция и снижению его кооперации с кальмодулином, ведет к снижению активации протеинкиназ и релаксирующему эффекту. При этом ведущее значение имеет именно адреналин, действующий гуморально, поскольку непосредственно к гладким мышцам бронхов симпатические веточки не подходят (они снабжают железы бронхов, вызывая снижение секреции, что также позитивно влияет на бронхиальную проходимость). Правда, в бронхах имеются и β_1 -рецепторы, влияя на которые, норадреналин, напротив, активирует протеинкиназы, но их значительно меньше, чем β_2 (около 10%). В развитии бронхоспазма играют роль и другие нейропептиды (субстанция Р, нейрокинины А и В, вазоактивный интестинальный пептид — действует в содружестве с ацетилхолином), но точные данные о роли этих влияний и возможности их коррекции пока отсутствуют. Тонус бронхов зависит и от выделения некоторых простагландинов, в первую очередь, PGI_2 , обладающих бронходилатирующим эффектом.

2. *Отек слизистой бронхов.* Возникает легко в связи с наличием там большого количества тучных клеток, при дегрануляции выделяющих гистамин, который вызывает расширение сосудов, повышение их проницаемости. В обычных условиях при повышении уровня гистамина дальнейшее выделение его блокируется (через H_2 -рецепторы тучных клеток). Имеются данные, что у больных БА эта обратная связь нарушается. В последние годы большое значение придается также выделению медиаторов другими клетками (эозинофилами при БА, нейтрофилами при ХОБЛ, лимфоцитами). Инфильтрация этими клетками стенок бронхов играет важную роль в возникновении бронхоспазма. Кроме того, эозинофилы и нейтрофилы выделяют особые катионные белки, ведущие к повреждению и десквамации эндотелия бронхов. У пожилых больных к

отеку стенки бронха могут вести васкулиты, сопровождающиеся эозинофилией (синдром Черджа-Строса).

3. *Повышенная продукция вязкого секрета с недостаточностью его отхождения (снижение мукоцилиарного клиренса).* Активация парасимпатической системы вызывает усиление секреции бронхиальных желез (при отравлении парасимпатомиметиками это ведет к бронхорее), адренергические импульсы снижают секрецию. Важную роль играет упомянутое выше повреждение и слущивание клеток цилиарного эпителия (с нарушением функции ресничек).

4. *Экспираторный коллапс мелких бронхов* со снижением их эластичности. Возникающая организация экссудата и отложение интерстициального коллагена в сочетании с гиперплазией гладких мышц могут быть необратимым компонентом бронхообструкции. Это имеет значение при БА и, видимо, в большей степени — при ХОБЛ.

Профилактика СБО включает элиминацию провоцирующих факторов, в частности, при БА — клещей домашней пыли, шерсти животных и т. п., деаллергизацию больного. При ХОБЛ в первую очередь необходимо исключить курение, в том числе — пассивное.

Необходимо исключить или ограничить строгими показаниями лекарства, способствующие возникновению или обострению СБО: это — β -адреноблокаторы (особенно неселективные), в том числе используемые в офтальмологии при глаукоме, парасимпатомиметики (пилокарпин, прозерин, резерпин, морфин, амиодарон), НПВС, местные анестетики, мощные диуретики в высоких дозах — могут сгущать секрет, препараты белковой природы, в частности, ферменты в качестве муколитиков, H_2 -гистаминоблокаторы. Важным является адекватный выбор антибактериальных средств. По степени риска провоцирования бронхоспазма на первом месте стоят пенициллины (причем риск для новых препаратов не намного ниже, чем для старых), затем цефалоспорины и сульфаниламиды, тетрациклины, минимальный риск представляют макролиды (для рокситромицина описано даже снижение реактивности бронхов), фторхинолоны. Разумеется, в первую очередь, выбор препарата при бактериальных осложнениях зависит от характера инфекционного процесса и чувствительности микрофлоры к антибиотикам.

Собственно средства для борьбы с СБО можно разделить на препараты, способные снять бронхоспазм (используются периодически — при обострении) и препараты профилактического действия (используются на постоянной основе — для предупреждения обострений). Многие из препаратов обеих подгрупп используются ингаляционно: больной должен медленно вдохнуть препарат с последующей задержкой дыхания на 2-3 секунды.

В оценке эффективности любого из препаратов существенную роль играют спирометрические показатели: объем форсированного выдоха за первую секунду — ОФВ-1, а также пиковая скорость выдоха — ПСВ — последнюю

легко измерить (в том числе и самому больному) с помощью достаточно простого прибора — пикфлоуметра. Не следует забывать, что при БА затруднен именно выдох. Пикфлоуметрия позволяет мониторировать прием лекарств при БА.

Препараты для купирования СБО

За рубежом их называют препаратами, облегчающими состояние (relievers). Отличаются друг от друга по механизму действия, мощности и длительности эффекта. Входят в алгоритмы лечения как БА, так и ХОБЛ.

β -адреномиметики короткого действия — составляют основу экстренной помощи при купировании обострения БА за счет прямой стимуляции β_2 -адренорецепторов бронхов с активацией релаксирующих механизмов (см. выше). При ХОБЛ значение их также существенно (в сочетании с М-холинолитиками). Препараты, как правило, используют ингаляционно, они относятся к наиболее мощным бронходилататорам, **увеличивают просвет бронхов на 150–200%** от исходного, действуя преимущественно в терминальном отделе бронхиального дерева — β -рецепторов больше всего в мелких и средних бронхах. Усиливают мукоцилиарный клиренс, приводя к значительному улучшению состояния и качества жизни больных. Используются при обострении на фоне любой степени тяжести процесса и на фоне любой другой проводимой терапии.

Считается, что ими можно ограничиться, если приступы БА редки, для купирования достаточно 1–2 вдохов, ОФВ-1 либо пиковая скорость выдоха — ПСВ — не ниже 80% от нормы, что соответствует так называемой «интермиттирующей» астме (см. ниже). При этом их используют «по потребности» — **минимально необходимые частота и дозы** — отмечается меньшее развитие толерантности и побочных эффектов, чем при регулярном приеме. Есть мнение, что регулярный прием (вне приступа) надо вообще свести к минимуму, так как повышается риск летального исхода. В качестве монотерапии используют и при легком течении ХОБЛ (степень тяжести последней определяется выраженностью одышки, спирометрическими показателями).

Если β -миметики при БА надо использовать чаще, чем дважды в неделю, а ОФВ-1 — ниже 80%, добавляют препараты профилактического действия: ингаляционные стероиды, стабилизаторы мембран тучных клеток (у детей) пролонгированные β -миметики или ксантины. Ухудшение состояния больного и необходимость интенсификации терапии отражают также колебания ОФВ на протяжении суток (отклонения более 25–30%). Обычно ухудшение зависит или от подключения неблагоприятных факторов или от неэффективности поддерживающей терапии.

К 1 поколению β -адреномиметиков относятся неселективные или частично селективные препараты (изопреналин, орципреналин), сохраняющие, помимо β_2 , нежелательный β_1 -эффект (тахикардия, аритмия).

Они представляют (в связи с кардиотоксичностью) лишь исторический интерес, иногда используются для купирования брадиаритмий.

Селективные (β_2) — адреномиметики наряду с облегчением течения, не ухудшают прогноз заболевания. Современные препараты такого рода — сальбутамол, фенотерол.

Сальбутамол (вентолин, саламол) — высокоселективен и сравнительно малотоксичен. Дозируемая ингаляция — 100 мкг (до 15-20% больных не могут скоординировать вдох с ингаляцией препарата), имеются формы для ингаляции порошка (400 мкг) и раствора (с помощью небулайзера) — 5 мг. Последние — не чаще 4 раз в сутки. *Фенотерол* (беротек) — также распространен в России. Действует он дольше (6-8 часов), но частично сохраняет β_1 -эффект и в литературе встречаются отдельные данные о его аритмогенности. 1 дозированный вдох — 100 и 200 мкг; имеется 0,1% раствор для ингаляций. Вводят 2-3 раза в день (сальбутамол — до 6 раз). **Усиливается эффект при комбинировании фенотерола с М-холинолитиком ипратропиумом (беродуал — один из ключевых препаратов экстренного действия).** Помимо БА, фенотерол широко используют в акушерстве как токолитик (под названием *партусистен*), к тому же позитивно влияющий на эндотелий легких плода за счет повышения образования сурфактанта.

У трети больных, получающих эти препараты, может возникнуть **тремор рук, реже наблюдается тахикардия.** В целом же они значительно менее кардиотоксичны, чем 1 поколение, правда, сейчас многие считают, что смерть при БА чаще наступает от асфиксии, чем от аритмии. Основной путь введения — ингаляции. При других путях введения, а также на фоне гипоксии селективность снижается. Таблетированные формы целесообразны при сложностях ингаляций для больного (дети, пожилые), пероральное введение позволяет эффективнее расслабить дистальные отделы бронхов. Таблетки, однако, чаще дают побочные эффекты. Считают, что первый вдох обеспечивает до 50% эффекта, второй — до 80%, а последующие 1-2 вдоха играют меньшую роль. Большая эффективность ингаляций проявляется при использовании специального оборудования (спинхаллеры, спейсеры), обеспечивающие лучшее диспергирование и более полное попадание препарата в бронхи.

В больших дозах препараты могут терять эффективность за счет «десенситизации» β -адренорецепторов: ранней — за счет фосфорилирования аминокислот, поздней — за счет их секвестрации. Могут проявлять сосудорасширяющий эффект, что вызывает отечность подслизистого слоя и клинически проявляется синдромом «запирания», ухудшающим бронхиальную проходимость (не является серьезной проблемой, в этом случае может оказаться полезным введение небольших доз эпинефрина). **Именно с нарушением проходимости бронхов и поступления туда β -агонистов (а не с десенситизацией) многие связывают возникновение вторичной неэффективности.** Снимая бронхоспазм, являющийся в какой-то мере защитной реакцией, могут способствовать перегрузке нижних дыхательных путей

антигенами. В сочетании с диуретиками могут обладать аритмогенным потенциалом (за счет снижения уровня калия), хотя значительно меньшим, чем у неселективных препаратов. На фоне вирусной инфекции, повреждающей β -рецепторы, эффект может ослабляться, а иногда препараты дают парадоксальный бронхоспазм.

Хронологически первыми для купирования приступов БА начали применять М-холинолитики. Блокируя М-холинорецепторы, препятствуют бронхоспазмующему влиянию ацетилхолина. При этом системные М-холинолитики — атропин и его аналоги — не применяют из-за невысокой эффективности и, главное, многочисленных хорошо известных побочных эффектов (тахикардия, атония кишечника, мочевого пузыря, обострение течения глаукомы, аденомы простаты, нарушения зрения и др.). Сейчас используют только селективные ингаляционные препараты для топического применения. Селективность подразумевает эффективную блокаду M_1 -холинорецепторов (находятся в парасимпатических ганглиях наряду с Н-холинорецепторами), M_3 -холинорецепторов (находятся непосредственно в бронхах) и меньшую блокаду — пресинаптических M_2 -рецепторов, «запрещающих» высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель. В большей степени эта группа применяется при ХОБЛ, значительно скромнее ее место при БА, обычно в комбинации с фенотеролом.

Ипратропия бромид (атровент) являлся долгие годы основным реально применяемым препаратом. Аналоги — ипратропия йодид (тровентол), окситропия бромид — сейчас реально не используют. Ингаляционные М-холинолитики действуют селективно и практически лишены системных побочных эффектов. В частности, у них значительно меньше выражен «подсушивающий» эффект (за счет сгущения мокроты и уменьшения образования секрета); мало подавляют слизеобразование. Мощности препаратов умеренная — просвет бронхов увеличивается примерно на 50% от исходного; начало эффекта постепенное (обычно — 20-30 мин), но длится он около 6 часов, поэтому препараты могут быть целесообразны и для профилактики ночных приступов. У них практически отсутствует, в отличие от β -адреномиметиков, системное всасывание. Могут применяться и при астме физического усилия. Активность повышается при комбинации с β -адреномиметиками. Наиболее известен уже упоминавшийся *беродуал* — сочетание обычной дозы ипратропия с низкой дозой фенотерола, позже появился препарат *комбивент* — сочетание ипратропия и сальбутамола.

При приступе БА они слабее β -адреномиметиков, но лучше действуют (и без потери эффекта с годами) при ХОБЛ с сопутствующей эмфиземой легких. При средней и тяжелой степени ХОБЛ их рекомендуется применять постоянно. При этом основное преимущество атровента перед β -адреномиметиками — весьма низкая токсичность, в связи с чем многие клиницисты считают его препаратом первого выбора при этой патологии, в частности, у пожилых больных, у которых они к тому же более эффективны (с возрастом число

холинорецепторов в бронхах, в отличие от β -рецепторов, не снижается). Используют обычно по 1-2 вдоха 3-4 раза в день. Могут давать легкое ощущение горечи во рту.

Метилксантины короткого действия представлены *теофиллином* (рствор его в этилендиаминах — аминофиллин, отечественный эуфиллин). На фоне приступа БА **блокируют фермент фосфодиэстеразу** (высокомолекулярную фракцию), в норме расщепляющую цАМФ, повышают количество последнего в клетке, что усиливает процессы депонирования ионов кальция и, соответственно, расслабление бронхиальной мускулатуры. Кроме того, **ксантины блокируют специфический A_1 подтип пуриновых рецепторов**, проявляя антагонизм с аденозином, стабилизируют мембраны тучных клеток, улучшают мукоцилиарный клиренс, стимулируют дыхательный центр. Суммарно это действие обуславливает эффективность эуфиллина при купировании приступа астмы и даже при астматическом статусе. Кроме того, важными позитивными моментами являются способность его снижать давление в малом круге с уменьшением риска отека легких (что нередко наблюдается при тяжелых приступах астмы), усиление активности дыхательной мускулатуры. Мощности бронходилатирующего эффекта теофиллина невелика: степень расширения бронхов — 40-60% от исходной. Наибольший эффект он дает в условиях мониторинга концентрации в крови (особенно необходимого в начале лечения), поскольку терапевтическая широта также невелика: оптимальной считается концентрация 10-20 мкг/мл. Примерно такая концентрация достигается у большинства больных при введении дозы 5 мг/кг с интервалом в 6 часов или при капельном введении со скоростью 0,5 мг/кг/час. Взрослым при приступе вводят обычно 240 мг внутривенно медленно. Снижение доз необходимо при нарушенной функции печени, где в основном и расщепляется теофиллин, высокой температуре, сердечной декомпенсации, пневмонии, гипоальбуминемии, у пожилых лиц. Повышение дозы — у курильщиков и детей (теофиллин разрушается быстрее). Основные осложнения при применении теофиллина: тахикардия, гипотония, возможны аритмии, возбуждение (кофеиноподобный эффект), тремор рук. При введении внутрь — раздражает слизистую желудка с диспепсическими симптомами. Эти эффекты связаны с аденозиновым механизмом. У детей могут быть судороги, а у пожилых — затруднение мочеиспускания в связи с расслаблением детрузора. **Из-за немалого числа побочных эффектов ксантины короткого действия в мировой практике применяются ограниченно**, что нашло отражение и в российских рекомендациях.

При выраженном обострении БА обязательным компонентом фармакотерапии является короткий курс системных ГКС.

Тяжелым больным ХОБЛ при обострении проводится оксигенотерапия, терапия оксидом азота, иногда вводят стимуляторы дыхания — *алмитрин* (арманор), *никетамид* (кордиамин), которые, правда, могут вызывать тахикардию.

Эпинефрин (адреналин) исторически был одним из первых препаратов для купирования приступов БА. Стимулирует все виды адренорецепторов, но в малых дозах — преимущественно β_2 . Кроме того, стабилизирует мембраны тучных клеток, улучшает мукоцилиарный клиренс. За счет α_1 -эффекта суживает сосуды подслизистого слоя, снижая отечность стенки бронха. Используется только как средство неотложной помощи.

Астматический статус — термин, принятый скорее в отечественной литературе, чтобы подчеркнуть тяжесть состояния больного при некупирующемся обычными методами приступе астмы с угрозой жизни. Его провоцируют передозировка β -адреномиметиков с возникновением тахифилаксии за счет образования метаболитов с β -блокирующей активностью, отмена ГКС, обострение воспалительного процесса, избыток антигистаминных препаратов, назначение ББ или НПВС. В основе «статуса» — задержка воздуха в альвеолах, острая эмфизема («дыхательная ловушка») вплоть до разрыва альвеол с возникновением пневмоторакса. В легких возникают «немые» (не проводящие дыхательных шумов) зоны, затем все легкое становится «немым» — эта стадия «немого легкого» наступит после стадии компенсации и сменится стадией гипоксемической комы (при дальнейшем снижении pO_2 и нарастании pCO_2).

Лечение включает отмену «провоцирующих» факторов: системных холинолитиков, антигистаминных, седативных, опиатов, противовоспалительных средств. Проводится оксигенотерапия 30-40% кислородом. Можно использовать «тестирующие дозы» адреналина — примерно 0,1 мл на 20 кг массы больного. Обязательный компонент — **пероральное, а в неотложных случаях внутривенное введение ГКС** (помимо основных эффектов — противовоспалительного, мембраностабилизирующего, способны снимать метаболическую блокаду β -рецепторов: минимальные дозы — 30 мг преднизолона или 100 мг гидрокортизона или 4 мг дексаметазона каждые 2-3 часа (или 200 мг гидрокортизона или 125 мг метилпреднизолона через 6 часов), а при нарастании симптоматики — чаще. Начальная доза преднизолона может быть до 450 мг, хотя, в принципе, статус купируется не столько величиной доз, сколько продолжительностью лечения. ИГКС при использовании системных ГКС не отменяют.

Вводят (если больной не получал пролонгированных ксантинов!) *теофиллин* — в этой ситуации упомянутые побочные эффекты проявляются нередко, желателен контроль концентрации в крови. У молодых больных и детей возможно введение β_2 -адреномиметиков внутривенно или внутрь — при неэффективности ингаляций — если статус непосредственно не связан с их передозировкой. Лучше применять сальбутамол (2-5 мкг/кг внутривенно). Их не вводят пожилым, при поражении сердца, так как риск аритмий высок.

В последние годы используют введение β_2 -миметиков либо комплексных препаратов (сальбутамол, беродуал), а также будесонида (см. ниже) с помощью небулайзера (компрессора, создающего высокую степень по-

падания препарата в бронхи). Многими это считается первоочередным вариантом терапии тяжелого приступа БА. Первый час — 3 ингаляции сальбутамола по 2,5 мг через каждые 20 мин, затем — каждый час до значимого улучшения состояния, после чего — каждые 4–6 часов (большие дозы связаны с тем, что 2/3 теряется в аппаратуре). При отсутствии эффекта — через небулайзер вводят ипратропия бромид (0,5–1 мг через 6 часов). Есть данные о полезности при тяжелой астме внутривенного введения *сульфата магния*. Проводят *инфузионную терапию* для разжижения и облегчения отхождения мокроты (обычно 5% раствор глюкозы с гепарином), гидрокарбонат натрия в небольших дозах (4% раствор не более 250 мл, чтоб не вызвать алкалоз), небольшие дозы *фуросемида*. Об эффективности терапии судят по восстановлению функции дыхания, снижению ЧСС, исчезновению «*pulsus paradoxus*» (выраженного снижения АД на вдохе), нормализации газов крови, функций ЦНС. При неэффективности используют общую анестезию (кетамин, изофлуран) и лечебную бронхоскопию.

В качестве противокашлевых стараются использовать не опиоиды, угнетающие дыхание, а препараты типа *бутамира* (синекод), *окселадин*, *преноксдиазина* (либексин). Эффективность *кодеина*, конечно, выше, но имеется риск зависимости.

Препараты профилактического действия

За рубежом их еще называют «контролирующими» препаратами (controllers). Основной областью их применения является БА. Больные ХОБЛ отвечают на их применение существенно хуже. Тем не менее часть препаратов используют и при ХОБЛ. Грамотное и настойчивое их использование позволяет свести к минимуму обострения БА, не говоря уже об астматическом статусе.

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) являются основной группой препаратов для профилактики приступов БА. Главное преимущество — мощное местное противовоспалительное действие без выраженных системных эффектов. Как любые ГКС, действуют на ранних стадиях воспаления, нарушая выработку арахидоновой кислоты, интерлейкинов, кооперацию Т- и В-лимфоцитов (подробнее — см. выше в лекции о противовоспалительных средствах). Препараты стабилизируют мембраны тучных клеток, тормозят IgE — зависимый выход медиаторов из лейкоцитов, оказывают четкий противоотечный эффект (стимулируют нейтральные эндопептидазы, разрушающие факторы воспаления), улучшают мукоцилиарный клиренс, восстанавливают чувствительность β_2 -адренорецепторов к катехоламинам. Снижают гиперактивность бронхов, подавляют эозинофилию. Могут применяться на достаточно ранних стадиях болезни, разрывая «порочный круг». Их можно использовать для купирования синдрома отмены системных ГКС. Клинический эффект проявляется на 7–10 день применения.

Первым препаратом явился *беклометазон дипропионат* (бекотид, бекломет, альдецин и др.). В организме превращается в активный метаболит (монопропионат). Обычная доза беклометазона — 400–800 мкг в сутки в 4, реже — в 2 приема (1 вдох — 50 мкг). Считают, что по эффективности это соответствует примерно 15 мг преднизолона. У детей — 100–600 мкг. При нетяжелом течении БА возможно либо длительное введение сравнительно низких доз (может вызвать ремиссию на 5 и более лет), либо кратковременное — высоких. Длительное введение высоких доз проводят при более тяжелом течении. В этом случае можно применять препарат *беклофорт* с повышенной дозой (200 мкг в 1 вдохе) беклометазона. При применении очень высоких доз ИГКС пропорционального роста эффекта не наблюдают.

Нежелательные реакции возникают редко (обычно, если суточная доза превышает 1200 мкг) и в основном носят местный характер: **ротоглоточный кандидоз** (иногда — кандидоз пищевода), чаще у пожилых — в этом случае назначают сублингвально нистатин 4 раза в день, помогает полоскание водой или препаратами типа хлоргексидина, **дисфония**, видимо, за счет стероидной миопатии гортани (следует снизить дозу, уменьшить речевую нагрузку), кашель и раздражение слизистой дыхательных путей. Из системных осложнений (появляются при дозах порядка 2000 мкг) отмечены лейкопения, снижение функции надпочечников, при многолетнем применении отмечался остеопороз. Могут возникнуть ветряная оспа, опоясывающий лишай (видимо, в связи со снижением иммунитета). В этом случае введение беклометазона прекращают, назначают ацикловир. При резкой отмене рецидив астмы возникает через 10 дней в 50% случаев, через 2 месяца — в 100%. Считается, что до 90% препарата оседает в ротоглотке и проглатывается. Применение спейсеров (резервуарные камеры, где препарат после поступления из ингалятора находится в виде мелкодисперсной суспензии — крупные частицы оседают на дно) снижает риск как местных, так и системных побочных эффектов ИГКС.

Будесонид (пульмикорт, бенакорт) — примерно в 2–3 раза активнее беклометазона (за счет лучшего связывания с рецепторами ГКС), хорошо проникает в клетки; это препарат пролонгированного действия. Меньше риск системных эффектов — примерно в 1,5 раза, т. к. часть препарата, попавшая в желудок при проглатывании слюны (обычно — около 30%), инактивируется печенью быстрее, чем в случае беклометазона (системная биодоступность ИГКС — сумма ингаляционной и пероральной биодоступности). 1 вдох содержит 50, 100 или 200 мкг препарата. Будесонид — наиболее липофильный ИГКС, что повышает его задержку в слизистой бронхов. **При введении с помощью небулайзера препарат**, в частности, в форме специальной суспензии, **может улучшить ситуацию при тяжелом приступе астмы и остром ларинготрахеобронхите у детей (ложный круп)**, также сопровождающемся симптомами удушья. В последней редакции GINA (2006 г) будесонид позиционирован как основной ИГКС, средней (эффективной и безопасной) дозой у взрослых считается 400 мкг.

Флутиказона пропионат (фликсотид). Мощный препарат — афинность к ГКС-рецепторам выше, чем даже у будесонида с минимальным системным всасыванием. Сходный с беклометазоном эффект наблюдается при половинной дозе, но в связи с относительной безопасностью можно назначать до 2000 мкг в день, может быть эффективен при более тяжелом течении БА. При использовании в виде порошка (ротадиски) системный эффект еще ниже («пулевая биодоступность»). Обычно используемые дозы ИГКС приведены в таблице 1.

Таблица 1

Препарат	Дозы ИГКС					
	Дозы ИГКС (мкг/сутки)					
	низкая		средняя		высокая	
	взрослые	дети	взрослые	дети	взрослые	дети
Будесонид	200-400	100-200	400-600	200-400	>600	>400
БКМ*	200-500	100-350	500-850	350-700	>850	>700
ФП	100-250	100-200	250-650	200-450	>650	>450

Примечание. БКМ — беклометазон, ФП — флутиказона пропионат.

Первоначально назначают средние дозы, которые затем можно уменьшить или повысить, однако современная тенденция — начальное лечение высокими (эффективными) дозами ИГКС с последующим снижением до поддерживающих. Снижают дозы на 25–50% после трех месяцев стабильного состояния больного.

ИГКС (кроме будесонида) приступ астмы не снимают, не используются при астматическом статусе. В случае отсутствия эффекта больного начинают лечить системными ГКС по общим правилам. При неэффективности ГКС иногда используют метотрексат.

В исследованиях последних лет показано, что сочетание ИГКС с β -симметиками длительного действия (сальметерол, формотерол — см. далее) более эффективно, чем повышение дозы гормонов; комбинация рекомендуется при среднетяжелой и тяжелой БА.

При ХОБЛ эффективность ИГКС значительно ниже, чем при БА — улучшение проходимости бронхов наблюдается лишь у 10–30% больных (видимо, в связи с иным патогенезом воспаления). Нередко больным назначают пробный курс терапии (до 16 недель) и продолжают их использовать только в случае явного эффекта (повышение ОФВ₁ не менее, чем на 15% от исходного).

Длительно действующие β_2 -адреномиметики. В комбинации с ИГКС являются важнейшей группой «контролирующих» препаратов. Используются *сальметерол* (серевент) и *формотерол* (форадил). Эффект их наступает несколько позже, чем у короткодействующих препаратов. Сальметерол, подобно салбутамолу, высоко селективен, причем хороший терапевтический эффект наблюдается как при ингаляционном, так и при пероральном введении — 50 мкг 2 раза в сутки. Формотерол относят к наиболее мощным

β_2 -агонистам с быстро наступающим и длительным действием и низкой токсичностью; доза ингаляции — 12 мкг, таблетки — 20 мкг. Используют для профилактики приступов, особенно когда не дают эффект ИГКС либо в сочетании с последними для снижения токсичности и уменьшения их дозировок. Влияют не только на тонус гладкой мускулатуры, но и снижают выделение медиаторов тучными клетками, активируя рецепторы, связанные с калиевыми каналами. Вместе с тем, длительное изолированное применение пролонгированных β_2 -миметиков может вести к повышению смертности, поэтому практически их следует применять только в сочетании с ИГКС. Комбинации β_2 -агонистов длительного действия с ИГКС в настоящее время считают новым «золотым стандартом» лечения БА. Считается, что β -адреномиметики активируют рецепторы к ГКС, а последние, в свою очередь, повышают число β_2 -рецепторов. Происходит также взаимоусиление антицитокинового эффекта. Соответственно, используется *серетид* — комбинация сальметерола с флутиказоном и *симбикорт* — сочетание формотерола с будесонидом (последний продемонстрировал эффективность в качестве монотерапии у больных БА).

Собственно β_2 -агонисты длительного действия не рекомендуется применять для купирования приступов, т. к., по некоторым данным, повышается риск смерти.

Пролонгированные препараты теофиллина. Механизмы профилактического бронходилатирующего эффекта сходны с таковыми короткодействующего препарата (см. выше). Применяют в дополнение к ИГКС при персистирующей астме. В зависимости от длительности эффекта различают 2 поколения пролонгированных метилксантинов:

1 поколение — вводятся 2 раза в сутки, при этом 2/3 дозы предпочтительно вводить на ночь: *теолонг*, *теотард*, *теонэк* (отечественный препарат — вводят по 150–300 мг);

2 поколение — достаточно вводить 1 раз в сутки (200–500 мг): *эуфилонг*, *унифил*, *филоконтин* и др. Поскольку приступы БА часто возникают в ночное время, особенно в предутренние часы, эти препараты принимают на ночь. В РФ используют ограниченно.

Полный эффект от пролонгированных метилксантинов развивается примерно на 3 день. Эти препараты в мире применяются сейчас даже более широко, чем обычный теофиллин, поскольку, как правило, не проявляют токсического действия, свойственного последнему. Однако для купирования приступов они малоэффективны. В алгоритме лечения ХОБЛ их подключают к ингаляционным М-холинолитикам при неэффективности β -агонистов. На фоне их приема ксантины короткого действия вводить в вену не следует.

Нередким осложнением у больных с многолетней ХОБЛ и пневмосклерозом является гипертензия малого круга с развитием клиники «легочного сердца». Помимо традиционных групп препаратов (БКК, простагландины) в последние годы для снижения давления в малом круге используют близкие к метилксантинам блокаторы 5 фракции фос-

фодиэстеразы, в частности — *силденафил* (виагра), а также антагонист эндотелина *бозентан*.

Селективный М-холинолитик *тиотропия бромид* (спирива) отличается от ипратропия большей длительностью действия (вводят 1 раз в день), более высоким сродством к М3- рецепторам и более низким — к М2-рецепторам и, соответственно, несколько большей эффективностью. В отличие от ипратропия, **при остром бронхоспазме не назначается, но является одним из основных препаратов для хронического использования у больных ХОБЛ.**

Стабилизаторы мембран тучных клеток, другие группы

В педиатрической практике на ранних этапах БА используют: кромолин-натрий (интал) и недокромил-натрий (тайлед) — последний в эксперименте в 6-10 раз более эффективен, дольше действует, а главное — эффект проявляется значительно быстрее (обычно на первой неделе). В пульмонологической литературе их нередко называют нестероидными противовоспалительными средствами, что может вносить путаницу, поскольку «традиционные» НПВС (типа аспирина), напротив, способствуют бронхоспазму. Препараты препятствуют IgE-зависимой дегрануляции тучных клеток, нарушая вход в них ионов кальция и его внутриклеточный транспорт. При этом снижается интенсивность кальций-зависимой активации фосфолипазы А, ведущей к образованию лизофосфолипидов, обладающих детергентными свойствами и разрушающих фосфолипидный бислой клеточной мембраны. Соответственно блокируется выход внутриклеточного содержимого тучных клеток, в первую очередь, гистамина, а также ацетилхолина, брадикинина, лейкотриенов. Подавляются и медиаторы других воспалительных клеток (эозинофилов, нейтрофилов), что усиливает противовоспалительный эффект. Способны блокировать фосфодиэстеразу (подобно ксантинам), тем самым повышают эффективность β-адреномиметиков. Их применение позволяет снизить дозы ГКС. Есть данные о способности блокировать упомянутое бронхоспазмизирующее «волокно С» блуждающего нерва.

Эффект от препаратов достигается примерно в 60% случаев, полностью проявляется через 4-8 недель приема (у недокромила, как ранее упомянуто — быстрее). Толерантность к ним в процессе лечения обычно отсутствует. Вводят ингаляционно (при астме пищевого генеза кромолин можно вводить внутрь, при сопутствующих ринитах, конъюнктивитах — использовать в виде инстилляций). Нередким вариантом введения кромолин-натрия является 4-недельный цикл: первая неделя — 4 ингаляции в день, каждая следующая — на одну меньше; препарат эффективнее при приеме в фиксированное время суток.

Для предварительного «раскрытия» воздухоносных путей больным могут назначаться β-адреномиметики. Имеются комплексные препараты: *дитэк*, содержащий кромолин и фенотерол, *интал-плюс* (кромолин и сальбутамол). В этих сочетаниях β-адреномиметики находятся в сниженных дозах (в дитэке, в частности, всего 50 мкг фенотерола), но общий

противовоспалительный эффект даже повышается, а переносимость улучшается. Для эффекта важна правильная техника ингаляции, вид ингалятора (более эффективны — порошковые), у детей — применение спейсеров. Препараты в целом малотоксичны. Неудобство — необходимость введения 4 (иногда 6) раз в сутки и постепенной отмены. Побочные эффекты зависят в основном от раздражающего действия ингалируемого порошка на верхние дыхательные пути (особенно при низком качестве, отсыревании в капсуле). Изредка встречаются анафилактические реакции, миозит, васкулит, эзофагит, нарушение функции почек. **В связи с меньшей, в сравнении с ИГКС, эффективностью эта группа отходит на второй план и в современные алгоритмы лечения БА у взрослых не включена.**

Как альтернатива ИГКС предложены также *блокаторы лейкотриеновых рецепторов* (см. выше). Они позволяют снизить дозу ГКС, у ряда больных вообще их заменить. Главное преимущество — пероральный прием (монтелукаст — 1 раз в сутки на ночь, он может использоваться у детей, начиная с 6 лет) и исключительно низкая токсичность (для зафирлукаста в отдельных случаях отмечена гепатотоксичность). Вместе с тем, по мощности эти препараты в целом несколько уступают ИГКС, а стоимость лечения — выше. **Все упомянутые препараты при ХОБЛ не используют.**

Для введения внутрь существует старый препарат *кетотифен* (задитен) — антагонист фактора активации тромбоцитов, лейкотриенов, снижает их действие на дыхательные пути. У некоторых больных кетотифен активнее интала, у других — наоборот. Вводят по 1 мг 2 раза в день, детям — 0,02 мг/кг. У беременных препарат нежелателен, описаны случаи замедленного умственного развития ребенка. Повышает аппетит. **В основные алгоритмы лечения БА не входит, может использоваться при аллергическом рините.** Все эти препараты используют при нетяжелой астме для профилактики ее утяжеления. Недавно появился *фенспирид* (эреспал) — бронхолитик с папавериноподобным действием.

Прогресс в лечении тяжелых форм астмы может ожидать в связи с внедрением в практику *моноклональных антител к IgE*. Препарат *омализумаб* (ксолар) может дать эффект у ряда больных, резистентных к ИГКС. Как и все препараты моноклональных антител, стоит очень дорого, а единого мнения в отношении эффективности пока нет.

В настоящее время приняты «консенсусные» схемы применения противоастматических средств в виде сменяющих друг друга «шагов». При прогрессировании БА (повышении потребности в β -агонистах 2 и более дня, снижении ОФВ₁) делается очередной шаг, при облегчении — шаг назад к менее интенсивной терапии. Эти шаги следующие (резюмируя сказанное ранее):

1. При **интермиттирующей астме** (короткие приступы реже 1 раза в неделю, ночные — реже 2 раз в месяц, отсутствие симптомов вне обострения, ОФВ₁ — более 80% от нормы, его суточные колебания меньше 20%) — β_2 -агонисты короткого действия «по требованию».

2. При персистирующей астме легкой степени (β_2 -миметики нужны от 1 раза в неделю до 1 раза в день, ночные симптомы возникают чаще 2 раз в месяц, уровень ОФВ1 — более 80% от нормы, колебания его — 20-30%) — **ингаляционные ГКС** (будесонид — 200-400 мкг в сутки или его аналоги). При неэффективности доза повышается до 800 мкг. У детей как альтернатива — антагонисты лейкотриенов, интал или недокромил (4-6 недель).
3. При персистирующей астме средней степени тяжести (ежедневные симптомы, приводящие к нарушению физической активности и сна, ночные приступы чаще 1 раза в неделю, ОФВ1 — 60-80% от должного, его колебания — более 30%) — доза **ИГКС** (по будесониду) до 800 мкг в 2, а лучше — в 4 приема (ингаляции), **ИГКС в сочетании с пролонгированными β_2 -миметиками длительного действия** — серетид или симбикорт либо с пролонгированным теofilлином. «По требованию» — β -адреномиметики короткого действия (или беродуал) не чаще 4 ингаляций в день.
4. При тяжелой персистирующей астме (постоянные симптомы, частые дневные и ночные обострения, ОФВ1 меньше 60% от нормы, его колебания — более 30%) — дальнейшее **повышение доз ингаляционных ГКС** до максимально возможных (используя небулайзер) с добавлением пролонгированных β_2 -миметиков и теofilлина и/или проведение **короткого курса системной терапии ГКС** (преднизолон или дексаметазон 3-5 дней). Следует учесть, что системные ГКС начинают действовать лишь через 6-12 часов, в том числе и при парентеральном введении.

При достижении стойкой (в течение 3 месяцев) ремиссии объем терапии может быть уменьшен (переведен «на одну ступень вверх»).

Характеристику системных ГКС, дозы и побочные эффекты см. в разделе «Клиническая фармакология противовоспалительных и противоревматических средств». Короткий курс (обычно — преднизолон или дексаметазон) можно и нужно, как уже упоминалось, провести при обострении БА на любой ступени. В то же время длительный курс может вести к миопатии дыхательной мускулатуры. **С точки зрения безопасности (минералкортикоидный эффект, миопатии) предпочтителен энтеральный путь введения.** Описана стероидрезистентная астма, при которой требуются повышенные дозы ГКС.

В последних редакциях GINA предлагается еще одна классификация, позволяющая оценить эффективность терапии БА на любой стадии (табл. 2).

Арсенал препаратов для лечения ХОБЛ практически аналогичен. С нарастанием тяжести (от легкой к тяжелой) повышаются дозы пролонгированных β_2 -адреномиметиков, ксантинов, возрастает роль сопутствующей оксигенотерапии и комбинаций препаратов. **Главное отличие — постоянное применение ингаляционных М-холинолитиков и использование ИГКС с упомянутыми ранее ограничениями.** Системные ГКС при ХОБЛ могут дать миопатическое действие, что ведет к утомлению дыхательной мускулатуры, в первую очередь — диафрагмы. **Важнейшим компонентом лечения обострений ХОБЛ является рациональная антибактериальная терапия.**

Таблица 2

Показатель	Контролируемая БА	Частично контролируемая БА	Неконтролируемая БА
Дневные симптомы	Отсутствуют (< 2 р/нед)	> 2 р/нед	≥ 3 признаков частично контролируемой БА в любую неделю
Ограничение физ. активности	Отсутствует	Любое	
Ночные симптомы/ пробуждение	Отсутствуют	Любые	
Применение ЛС скорой помощи	Отсутствует	> 2 р /нед	
Функция внешнего дыхания (ОФВ или ПСВ)	Нормальные	< 80% должных величин	1 в любую неделю
Обострение БА	Без обострений	≥ 1 в год	

В соответствии с международными требованиями, ряд упомянутых ингаляционных препаратов (на фреоновых носителях) исключен из практики и заменен бесфреоновыми – гидрофторалканами, экологически безопасными. Уже имеется в практике *беклазон-эко* (беклометазон), *саламол-эко* (сальбутамол) и др. Исключение фреона к тому же снижает риск холодового раздражения дыхательных путей.

Муколитические и отхаркивающие средства

Влияют на третий компонент нарушения проходимости бронхов – количество и качество секрета. У больных БА слизистый компонент секрета обычно усилен (увеличение числа и продуктивности бокаловидных клеток). Возрастает и гликопротеидный компонент, богатый дисульфидными связями. Все это ведет к повышению вязкости и эластичности обоих слоев бронхиального секрета: верхнего – эластичного геля и нижнего (соприкасающегося с цилиарным эпителием) – жидкого золя.

Муколитики делятся на несколько подгрупп:

- *Усиливающие мукоцилиарный клиренс*, выведение слизи (уже упомянутые β-адреномиметики, ГКС, ксантины).
- *Регидранты* – усиливающие «водный» компонент бронхиального секрета. Это *йодид калия 3%* внутрь (столовыми ложками, запивая теплой водой) или в ингаляциях. Естественно, при его назначении следует исключить аллергию к йоду. Малотоксичными, но менее эффективными являются щелочные минеральные воды, а также эфирные масла, которые содержат настои и отвары таких растений как алтей, истод, багульник, мать-и-мачеха (дополнительно – противовоспалительное действие), солодка и препарат

из нее *глицирам* (дополнительно теоретически — стимуляция надпочечников).

- *Снижающие внутриклеточное образование слизи* — мукодин (карбокси-метил-L-цистсин), гвайфенезин (туссин).
- *Секретолитики* — разжижающие бронхиальный секрет: протеолитические ферменты (химотрипсин) — разрушают пептидные связи белков мокроты, а также препараты типа ацетилцистеина (мукомист) и мистаброна (месна), содержащие SH-группы. Препараты аллергогенны, сами могут вызвать бронхоспазм, поэтому при БА нежелательны (ацетилцистеин может использоваться, если на него нет аллергии).
- *Стимуляторы образования сурфактанта* (*амброксол*, *бромгексин* — близкие по структуре бромсодержащие препараты без сульфгидрильных групп). Разрушая дисульфидные связи, снижают адгезию, вязкость мокроты, помогают при дыхательном дистресс-синдроме, не аллергогенны. *Амброксол* (*лазолван*) — активный метаболит бромгексина — иногда вводят внутривенно при астматическом статусе. В то же время следует подчеркнуть, что в «консенсусные» схемы терапии БА и ХОБЛ муколитики как обязательный компонент не включены. При длительном применении в высоких дозах амброксол может вызвать диспепсические расстройства. При тяжелых нарушениях состояния сурфактанта легких (респираторный дистресс-синдром) препараты сурфактанта, основным компонентом которого являются фосфолипиды (*колфосцерил пальмитат* — куросурф, экзосурф и др.) вводят эндобронхиально. Эффект вариabilен.

При сопутствующих нарушениях проходимости верхних дыхательных путей за счет воспалительного отека для облегчения состояния больных используют антиконгестанты — сосудосуживающие препараты — α -адреномиметики (как правило — местно). Широко известны *нафазалин* (нафтизин), *ксилометазолин* (галазолин, ксимелин и др.), оксиметазолин. Все они могут усугубить гипертензию или тахикардию, вызывают возбуждение и применяются кратковременно. В целом правильное использование современных противоастматических и сопутствующих препаратов позволяет улучшить качество жизни и прогноз у подавляющего большинства больных.

Нередко развитию БА предшествует длительно существующий **аллергический ринит** (АР): сезонный или круглогодичный. Связывание аллергена с аллергенспецифическим IgE является отправным пунктом, запускающим активацию тучных клеток. Дегрануляция этих клеток приводит к выделению в ткани медиаторов воспаления, которые, действуя на клеточные структуры, вызывают симптомы АР (в материале, полученном из полости носа в раннюю фазу аллергического ответа, обнаруживаются гистамин, триптазы, простагландин D₂, лейкотриены B₄ и C₄ и кинины).

В лечении АР используются пять основных групп лекарственных препаратов:

- антигистаминные средства (H_1 -блокаторы);
- стабилизаторы тучных клеток;
- сосудосуживающие препараты;
- антихолинергические средства;
- кортикостероиды.

Кортикостероиды, стабилизаторы мембран тучных клеток, антихолинергические препараты (описанные выше), наряду с системным применением могут использоваться локально. Большинство ИГКС выпускается в специальных формах для интраназального введения (будесонид — ринокорт, флунизолид — синтарис, флутиказон — фликсоназе, мометазон фураат — назонекс и т. д.). Иногда (2-10% случаев) вызывают зуд, жжение в носу, чихание, носовые кровотечения. Антикongестанты (адреномиметики нафазолин, ксилометазолин и др.) применяются исключительно местно.

В то же время H_1 -блокаторы используются только для резорбтивного действия.

Общий механизм их эффекта — блокада влияния гистамина на гистаминорецепторы (за счет конкурентного или аллостерического действия) и предотвращение симптоматики АР (вазодилатация, риноррея, зуд, першение в горле, чихание и т. д.). При БА препараты малоэффективны, поскольку в ее патогенезе влияние гистамина не является определяющим. Кроме АР (и даже шире) они применяются при разнообразных аллергических реакциях (пищевая аллергия, крапивница, поллинозы, отек Квинке, сывороточная болезнь, дерматиты), в том числе на лекарственные препараты. Наиболее частыми «провокаторами», в частности, крапивницы являются НПВС, йодсодержащие рентгеноконтрастные средства, плазмозаменители-декстраны, местные анестетики, ИАПФ, опиаты.

H_1 -блокаторы делятся в основном на 2 поколения.

Первое, представленное достаточно известными, используемыми уже более полувека, препаратами *дифенгидрамин* (димедрол), *прометазин* (дипразин, пипольфен) и др. — дополнительно проявляет **отчетливый седативный** (примерно у половины больных — нередко используются именно с этой целью) и **M-холинолитический эффекты**. Препараты липидорастворимы, хорошо проникают в ЦНС. Могут потенцировать эффект седативных, снотворных, анагетиков, ИМАО, этанола. В связи с этим препараты противопоказаны при работе в условиях повышенной опасности для себя и окружающих (водители транспорта и т. п.) и неудобны при любой работе, требующей внимания и концентрации. Действие кратковременно (являются конкурентными антагонистами гистамина и при снижении концентрации вытесняются им из связи с рецепторами) — необходимо вводить 2-3 раза в сутки, достаточно быстро возникает тахифилаксия — вторичная неэффективность. Вместе с тем, сравнительно недороги, имеют инъекционные формы, которые можно использовать в экстренных ситуациях (отек Квинке, анафилактический шок). Вместе с ГКС используют при остром ларинготрахеите с явлениями стеноза гортани.

При общем сходстве у каждого препарата есть и некоторые индивидуальные особенности. В частности, *дифенгидрамин* оказывает заметное спазмолитическое, противокашлевое, противоотечное, местноанестезирующее действие, является адъювантом противоболевых препаратов. Вместе с тем, седация, апатия, утомляемость, головокружение, холинолитические эффекты (сухость слизистых, сгущение бронхиального секрета, нарушения зрения, повышение внутриглазного давления, задержка мочеиспускания, особенно у больных с аденомой простаты) выражены сильнее, чем у большинства других препаратов I поколения. *Прометазин* (производное фенотиазина) по седативному действию и как адъювант противоболевых препаратов превосходит димедрол, обладает выраженным гипотермическим, противорвотным и адренолитическим (с тенденцией к гипотонии) эффектом. Используется также для профилактики укачивания и при синдроме Меньера. *Клемастин* (тавегил) — более мощный и быстродействующий препарат, меньше проникает в ЦНС, чаще применяется для неотложной помощи при реакциях гиперчувствительности. *Хлорфенирамин* (супрастин) — также обладает четким седативным эффектом, быстро метаболизируется, короче действует.

Препараты 2 поколения соединяются с H_1 -рецептором аллостерически, не вытесняются гистамином, **дольше действуют** и могут применяться 1 раз в сутки. Мощность их примерно такая же, как у I поколения, но безопасность в целом существенно выше. Они водорастворимы, **плохо проникают в ЦНС, седативный эффект проявляют примерно в 10 раз реже**, чем гистаминоблокаторы I поколения, дают возможность продолжать работу представителям профессий, требующих внимания, учащимся. Не блокируют другие виды рецепторов, в частности, **не являются М-холинолитиками**, к ним не возникает привыкания. Они лучше всасываются из ЖКТ, используются внутрь. Вместе с тем чувствительность больных к ним достаточно индивидуальна (следует подбирать препарат), стоят они значительно дороже, чем лекарства I поколения. Между ними также существуют отличия.

В частности *лоратадин* (кларитин) действует достаточно быстро, длительно (до 1,5 суток), малотоксичен — несколько опаснее у пожилых, но не усиливает токсичность этанола. *Цетиризин* (зиртек), *акривастин* (семпрекс) эффективно снижают адгезию цитокинов, хемотаксис эозинофилов, ослабляют назальную обструкцию и даже бронхоспазм. Активастин отличается быстрым началом действия (через 30 мин после приема внутрь), а цетиризин иногда все же дает умеренный седативный эффект. Для местного применения (интраназально, в конъюнктивальный мешок) существуют препараты *азеластин*, *левокабастин*. Для многих из этих препаратов, помимо блокады гистаминорецепторов, показана способность тормозить высвобождение гистамина из тучных клеток.

Появился препарат, претендующий на роль первого представителя 3 поколения — *фексофенадин*, дополнительным ценным свойством которого является отсутствие негативного влияния на калиевые каналы и, соответственно, риска аритмий. Имеются данные, что он несколько активнее препаратов 2 поколения, а также более позитивно влияет на показатели «качества жизни».

При АР антигистаминные препараты, как уже упомянуто, обычно комбинируют с ИГКС (которые вводят интраназально), растворами кромолина натрия (назалкром, оптикром) либо недокромила (тилавист), которые также применяют местно. Существует надежда, что эффективная профилактика и лечение АР может снизить и риск БА.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Назовите 4 фактора, сужающие просвет бронха.
2. Каков основной провоцирующий фактор развития ХОБЛ?
3. Стимуляция каких рецепторов ведет к расширению бронхов?
4. Назовите 5 препаратов, способных провоцировать бронхоспазм.
5. Назначите ли Вы бета-лактамы антибиотики при обострении ХОБЛ?
6. Какой функциональный показатель отражает эффективность фармакотерапии СБО?
7. Перечислите 3 препарата, относящихся к основной группе «профилактических» средств.
8. В чем главный принцип применения ИГКС при нарастании тяжести астмы?
9. Какой ИГКС Вы отнесете к наиболее популярным сейчас? Почему?
10. Назовите 3 НЭ ИГКС.
11. Каково место стабилизаторов мембран тучных клеток в современных алгоритмах лечения астмы?
12. У какой категории больных с СБО М-холинолитики являются ведущей группой? Почему?
13. Назовите 2 ингаляционных М-холинолитика.
14. Какой препарат обычно вводят при тяжелом приступе астмы с помощью небулайзера? Компоненты препарата?
15. Назовите 3 НЭ короткодействующего теофиллина.
16. В какой ситуации используют пролонгированные теофиллины?
17. Назовите 2 современных препарата для купирования приступа астмы.
18. Что такое «использование по потребности» применительно к β -адреномиметикам?
19. Назовите 2 препарата — комбинации ИГКС с пролонгированными β -адреномиметиками. Когда их используют?
20. Каков стандарт фармакотерапии при интермиттирующей БА?
21. Каков стандарт фармакотерапии при персистирующей астме легкой степени?

22. Каков стандарт фармакотерапии при персистирующей астме средней тяжести?
23. Каков стандарт фармакотерапии при тяжелой персистирующей астме?
24. Каков стандарт фармакотерапии при астматическом статусе?
25. ИГКС более эффективны при астме или при ХОБЛ? Почему?
26. Какой препарат предпочтете в качестве муколитика при БА?
27. Назовите 2 преимущества и 2 недостатка антигистаминных средств 1 поколения.
28. Назовите 3 антигистаминных препарата 1 поколения.
29. В чем, по-Вашему, главное отличие антигистаминных препаратов 2 поколения от 1?
30. Когда антигистаминные препараты используют местно?

**Примеры форм выпуска
и доз противоастматических и антигистаминных средств**

Препарат	Лекарственная форма	Дозы
<i>Селективные β_2-адреностимуляторы</i>		
Сальбутамол (сальгос, вентолин)	Таб. — 2, 4 и 8 мг, порошок для ингаляций в капс. — 0,2 мг в дозе, р-р для небулайзера — 0,1% 10 мл	Внутрь 2-4 мг 3-4 раза в сут (2 мг пожилым людям и при повы- шенной чувствительности), детям до 2 лет — 100 мкг/кг 4 раза /сут, детям 2-6 лет — 1-2 мг 3-4 раза/сут, 6-12 лет — 2 мг 3-4 раза/сут Ингаляции аэрозоля— 100-200 мкг (1-2 вдоха) 3-4 раза в сут, детям — 100-200 мкг, ингаляции порошка — 200-400 мкг 3-4 раза в сут, детям — 200 мкг, ингаляции с помощью небулайзера взрослым и детям старше 18 мес. — 2,5-5 мг до 4 раз в сут, до 18 мес. — эффективность со- мнительна
Фенотерол (беротек, беротек Н)	Порошок для ингаляций в капс. — 0,2 мг Р-р для ингаляций — 0,5 и 1,25 мг 2 мл Флакон с кап. — 0,1% 20, 40 и 100 мл Аэрозоль дозированный — 100 мкг/доза, 200 доз	Ингаляционно — 200 мкг 1-3 раза/сут, детям 6-12 лет — 100 мкг 1-3 раза/сут, макс. — 1,6 мг/сут (до 16 лет — не рекомендовано) Внутрь — 5-10 мг 4 раза/сут (не более 80 мг/сут)
Беродуал	Аэрозоль дозир. (20 мкг ипратропия бромид и 50 мкг фенотерола) 15 мл, 300 доз Р-р для ингаляций — 20 мл (0,2 мг ипратропия бромид и 0,5 мг фенотерола)	Ингаляционно взрослым и детям старше 3 лет — 1-2 вдоха 3 раза в сут, при обострении БА — 2 вдоха, через 5 мин еще 2 дозы, р-р — 1-4 мл с помощью распылителя 3-6 раз в сут. С интервалом не менее 2 ч.

Препарат	Лекарственная форма	Дозы
Сальмстерол (серевент)	Аэрозоль дозированный — 25 мкг в дозе, 60 и 120 доз, порошок для ингаляций — 50 мкг в дозе, 4 дозы (в ротодиске), 60 доз (в мультидиске)	Ингаляционно — 50-100 мкг 2 раза в сут. детям старше 4 лет — 50 мкг 2 раза/сут
Формотерол (форадил)	Аэрозоль дозированный — 12 мкг в дозе, 100 доз Порошок д/ингаляций в капс. — 1 капс. 12 мкг	Ингаляционно для взрослых и детей старше 5 лет — 12 мкг 2 раза в сут, макс. — до 24 мкг 2 раза в сут

М-холиноблокаторы

Ипратропия бромид (атровент)	Р-р для ингаляций — 0,025% 20 мл, аэрозоль дозированный — 15 мл, 20 мкг в дозе, 300 доз	Ингаляционно — р-р 0,1-0,5 мг (0,4-2 мл) до 4 раз в сут, детям 3-14 лет — 0,1-0,5 мг до 3 раз/ сут, аэрозоль — 2-4 дозы 3-4 раза в сут
Тиотропия бромид	Капс. с порошком (спирива) для инг. — 18 мкг с ингалятором Ханди Халер или без инг.	Ингаляционно — 18 мкг (1 капс.) 1 раз в сут в одно и то же время

Препараты теофиллина

Аминофиллин (эуфиллин)	Таб. — 150 мг Таб. ретард 350 мг Р-р для инф. — 2,4% 5 и 10 мл	Внутрь — 100-300 мг 3-4 раза/сут после еды, табл. ретард — 350 мг 1-2 раза/сут В/в медленно за 20 мин 250-500 мг (если пациент не принимает препараты теофиллина внутрь), детям до 3 мес — 30-60 мг, 4-12 мес — 60-90 мг, 2-3 лет — 90-120 мг, 4-7 лет — 120-240 мг, 8-18 лет — 240-480 мг/сут в 2-3 инъекции В/в инфузия — 500 мкг/кг ч, детям 6-9 мес — 1 мкг/кг ч, 10-16 лет — 800 мкг/кг ч
Теофиллин (теопек, не- отеопек, рета- фил, теотард)	Таб. — 100, 200 200, 350 и 500 мг	В 1-ю неделю — внутрь 300 мг/сут, и 300 мг, капс. ретард — затем 450 мг/ сут при массе тела менее 70 кг или 600 мг при массе тела — более 70 кг одно- кратно в 20 ч во время ужина, детям — 100 мг (масса до 20 кг), 150 мг (масса до 30 кг) и 200 мг (масса до 40 кг) 2 раза/сут

Препарат	Лекарственная форма	Дозы
<i>Ингаляционные ГКС</i>		
Беклометазон (бекотид, беклазон)	Аэрозоль дозированный — 100 и 250 мкг в дозе, 200 доз	Ингаляции аэрозоля — 200 мкг 2 раза в сут или 100 мкг 3-4 раза в сут, макс. дозы — 500 мкг 4 раза в сут (детям не рекомендованы)
Будесонид (бенакорт, пульмикорт)	Порошок для ингаляций — 200 мкг в дозе, суспензия для ингаляций — 2 мл — 0,125; 0,25 и 0,5 мг/мл Аэрозоль дозированный — 200 мкг/доза, 200 доз	Ингаляционно — 200 мкг 1-2 раза в сут, при тяжелом течении БА — до 1,6 мг/сут, детям — 50-4000 мкг 2 раза/сут
Флутиказон (фликсотид)	Аэрозоль дозированный — 25, 50, 125 и 250 мкг в дозе, 60 и 120 доз, ротацикли — 50, 100, 250 и 500 мкг	Ингаляционно взрослым и детям старше 16 лет — 100-1000 мкг 2 раза в сут, детям старше 4 лет — 50-100 мкг 2 раза/сут
<i>Стабилизаторы мембран тучных клеток</i>		
Кромоглице- вая кислота (интал)	Аэрозоль дозированный — 1 и 5 мг в дозе, 200 и 112 доз Р-р для ингаляций — 2 мл, 10 мг/мл Порошок для ингаля- ций — 20 мг, 30 доз	Ингаляции аэрозоля — 10 мг 4 раза/сут, макс. — до 6-8 раз/сут, поддерживающая доза — 5 мг 4 раза/сут. Ингаляции порошка — 20 мг 4 раза/сут, макс. — до 8 раз/сут Ингаляции р-ра с помощью небулайзера — 20 мг 4-6 раз/сут
Недокромил (тайлед, тайлед минт)	Аэрозоль дозированный — 2 мг, 56, 82 и 112 доз	Ингаляционно взрослым и детям старше 6 лет — 4 мг 4 раза/сут, макс. — до 6-8 раз/сут.
<i>Блокаторы лейкотриеновых рецепторов</i>		
Монтелукаст (сингуляр)	Таб. в обол. — 10 мг, жевательные табл. — 5 мг	Внутрь взрослым — 10 мг 1 раз/сут перед сном, детям 6-14 лет — 5 мг перед сном
<i>Антигистаминные препараты</i>		
Акривастин (семпрекс)	Капс. — 8 мг	Внутрь по 8 мг 3 раза/сут
Клемастин (тавегил)	Таб. — 1 мг Р-р д/ин. (амп) — 1 мг/мл 2 мл	Внутрь по 1 мг 2 раза/сут, при необходимости — 3-4 мг/сут Детям 1-3 лет — по 0,25-0,5 мг 2 раза/ сут, 3-6 лет — 0,5 мг 2 раза/сут, 6-12 лет — 0,5-1 мг 2 раза/сут, в/м — 25/мкг/кг 2 раза/сут В/в медленно (2-3 мин) или в/м — 2 мг 2 раза/сут

Препарат	Лекарственная форма	Дозы
Лоратадин (кларитин)	Таб. 10 мг Сироп – 1 мг/мл 60 и 120 мл	Внутрь взрослым и детям старше 12 лет – 10 мг 1 раз/сут, детям 2-12 лет (масса тела менее 30 кг) – 5 мг 1 раз/сут
Фексофенадин (телфаст)	Таб. в оболочке – 120 и 180 мг	Внутрь по 180 мг 1 раз/сут
<i>Муколитические средства</i>		
Амброксол (лазолван)	Р-р д/инг и приема внутрь – 15 мг/2 мл 100 мл; р-р д/ин (амп.) – 15 мг/2 мл Таб. – 30 мг 15 мг/2 мл Сироп – 15 мг/5 мл 100 мл	Внутрь взрослым и детям старше 12 лет – по 30 мг 2-3 раза/сут, детям 5-12 лет – по 15 мг 2-3 раза/сут, 2-5 лет – по 7,5 мг 3 раза/сут Ингаляции взрослым и детям старше 5 лет – по 15-22,5 мг 1-2 раза/сут В/м, в/в или п/к взрослым – 15 мг (до 30 мг) 2-3 раза/сут, детям – 1,2-1,6 мг/кг 3 раза/сут При дыхательной недостаточности взрослым – в/в или п/м – 30 мг/кг, детям – 10 мг/кг

КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТЫ

- Спровоцировать бронхоспазм способны:
 - β-адреноблокаторы;
 - β-адреностимуляторы;
 - аспирин, другие НПВС;
 - продолжительные ксантины;
 - а) и в).
- Препараты, используемые для оказания экстренной помощи при бронхоспазме:
 - β₂-агонисты короткого действия;
 - теофиллины пролонгированного действия;
 - ингаляционные глюкокортикостероиды;
 - стабилизаторы мембран тучных клеток;
 - любой вариант возможен.
- Указать препараты, используемые для профилактики приступов бронхиальной астмы:
 - муколитики, отхаркивающие средства;
 - аминофиллин;
 - β₂-агонисты длительного действия;
 - блокаторы лейкотриеновых рецепторов;
 - в и г.
- В качестве базисной терапии БА группой выбора является:
 - ингибиторы дегрануляции тучных клеток;
 - ИГКС;

- в) пролонгированные β_2 -агонисты;
 - г) любая группа из перечисленных.
5. Отметить длительность курса терапии, необходимого для подтверждения эффективности лечения кромолин-натрием:
- а) 10-дневный;
 - б) 4-6 недельный;
 - в) 3-месячный;
 - г) любой вариант возможен.
6. Назвать β_2 -агонист длительного действия:
- а) фенотерол;
 - б) сальбутамол;
 - в) кромолин-натрий;
 - г) сальметерол;
 - д) верного ответа нет.
7. Для купирования приступа БОС препаратом выбора из β_2 -агонистов является:
- а) сальбутамол;
 - б) фенотерол;
 - в) тербуталин;
 - г) сальметерол.
8. К побочным эффектам β_2 агонистов **не** относится:
- а) гипокалиемия;
 - б) тахикардия;
 - в) тремор;
 - г) гипогликемия;
 - д) все это равновероятно.
9. Четкий клинический эффект от назначения ИГКС отмечается через:
- а) 1-2 часа;
 - б) 1-2 дня;
 - в) 3-4 недели;
 - г) 4-6 месяцев;
 - д) верного ответа нет.
10. Указать ИГКС, обладающий наименьшим системным эффектом:
- а) беклометазона дипропионат;
 - б) триамсинолона ацетанид;
 - в) флутиказон;
 - г) будесонид;
 - д) все примерно одинаковы.
11. Отметить побочные эффекты ИГКС:
- а) риноррея;
 - б) дисфония, ротоглоточный кандидоз;
 - в) рефлексорный бронхоспазм;
 - г) все равновероятно;
 - д) верного ответа нет.

12. Отметить показания к назначению системных ГКС при БА:
- а) неэффективность пролонгированных ксантинов;
 - б) неэффективность пролонгированных β_2 -агонистов;
 - в) любое обострение БА;
 - г) верного ответа нет.
13. Указать побочные эффекты теофиллина:
- а) диспепсия, нарушения сердечного ритма, возбуждение ЦНС;
 - б) брадиаритмия, сонливость;
 - в) нефротоксичность, угнетение ЦНС;
 - г) любой вариант равновероятен;
 - д) верного ответа нет.
14. Отметить показания к назначению ипратропия:
- а) бронхиальная астма у пожилых, ХОБЛ;
 - б) атопическая бронхиальная астма;
 - в) аспириновая астма;
 - г) астма физического усилия;
 - д) все варианты равнозначны.
15. При применении тиотропия побочные эффекты **не** включают:
- а) брадикардию;
 - б) легкую сухость во рту;
 - в) повышение внутриглазного давления;
 - г) затруднения мочеотделения;
 - д) все это равновероятно.
16. Риск бронхоспазма выше при использовании:
- а) β -лактамовых антибиотиков;
 - б) аминогликозидов;
 - в) фторхинолонов;
 - г) макролидов;
 - д) разницы нет.
17. Небулайзер представляет собой:
- а) «влажный распылитель», компрессор, подающий лекарство вместе с воздухом или кислородом;
 - б) баллонный дозированный аэрозоль;
 - в) ингалятор, содержащий лекарственное вещество в виде сухой пудры;
 - г) верного ответа нет.
18. Эффективность терапии самим пациентом можно оценить с помощью:
- а) спирометра;
 - б) небулайзера;
 - в) пикфлоуметра;
 - г) любой вариант годится;
 - д) верного ответа нет.

19. Отметить основные эффекты гистамина:
- а) повышение тонуса гладкой мускулатуры бронхов, матки, кишечника;
 - б) спазм крупных артерий, расширение капилляров (снижение АД);
 - в) повышение проницаемости сосудов;
 - г) все перечисленное.
20. Указать механизм действия антигистаминных препаратов:
- а) нарушают синтез гистамина;
 - б) инактивируют свободный гистамин;
 - в) проявляют конкурентный антагонизм в отношении H_1 рецепторов;
 - г) все варианты имеют место.
21. Отметить **несомненные** показания к назначению антигистаминных препаратов;
- а) поллинозы, крапивница;
 - б) инфекционно-зависимая бронхиальная астма;
 - в) язвенная болезнь, рефлюксная болезнь;
 - г) все варианты равнозначны.
22. Нежелательные эффекты антигистаминных препаратов 1 поколения **не** включают:
- а) возбуждение ЦНС;
 - б) седацию;
 - в) хлиторитический эффект;
 - г) все это включают.
23. Преимущества антигистаминных препаратов 2 поколения перед 1 **не** включают:
- а) большую мощность;
 - б) меньший риск развития тахифилаксии;
 - в) менее влияние на ЦНС и вегетативную нервную систему;
 - г) все это включают.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ ПАТОЛОГИИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА (ПТ)

Арсенал этих средств велик, что отражает большую протяженность ПТ, различия структуры и функции входящих в него органов, разнообразие патологических процессов. Поэтому ниже будут рассмотрены препараты, более или менее специфично применяемые именно при патологии ПТ в широкой терапевтической практике (но не диагностические препараты, противоопухолевые, антибактериальные, противовоспалительные и т. п.; в необходимых случаях они будут лишь упоминаться).

В патологии пищевода ведущее значение принадлежит **желудочно-пищеводному рефлюксу, вызываемому изжогу, воспаление пищевода (рефлюкс-эзофагит, гастро-эзофагальная рефлюксная болезнь — ГЭРБ)** и нередко имитирующему иную патологию, включая приступы стенокардии. В результате забрасывания кислого содержимого может развиваться изъязвление пищевода, возможна метаплазия эпителия (эзофагит Баррета, рассматриваемый как предрак). Одним из важных патогенетических моментов возникновения ГЭРБ считают **пониженный тонус нижнего пищеводного сфинктера** (с 20 в норме до 8—10 мм рт. ст.). Поэтому для коррекции используются как **прокинетики** — препараты, нормализующие моторику и улучшающие эвакуацию пищи из желудка (повышают тонус пищеводного сфинктера и расслабляют привратник), так и **антипептические средства** (в первую очередь, **ингибиторы протонной помпы**, а также H_2 -блокаторы и антацидные препараты — см. ниже), причем терапия может быть длительной (год и более).

Ранее наиболее широко из прокинетиков при ГЭРБ применялся **метоклопрамид** (церукал, реглан) — по 10 мг 3 раза в день до еды и на ночь (или в/м 2 мл 0,5% раствора). В механизме действия играет роль антидофаминовый эффект — блокада D_2 -рецепторов желудка и двенадцатиперстной кишки (противорвотное действие — за счет блокады таких же рецепторов в триггер-зоне рвотного центра); антагонизм с дофамином определяет и ряд побочных эффектов (снижение потенции, сонливость, паркинсоноподобные симптомы, особенно у детей и пожилых — общая частота до 15%). В настоящее время предпочитают **домперидон** (мотилиум): у препарата меньше побочных эффектов (за счет худшего проникновения через ГЭБ), к тому же он несколько активнее. Используют внутрь в тех же дозах, что и метоклопрамид. Оба препарата **противопоказаны при эпилепсии, паркинсонизме, глюкоме, беременности** — ситуациях, где вмешательство в дофаминовый баланс может быть нежелательным. Недавно появился препарат аналогичного действия **итаприд** (ганатон).

Повышению тонуса нижнего пищеводного сфинктера способствует также соматостатин (**октреотид**), наряду с другими его эффектами на ЖКТ. Для повышения эффективности лекарств больные после еды не

должны ложиться, наклоняться. Желательно избегать употребления седативных и снотворных препаратов, М-холинолитиков, БКК, ББ, нитратов, теофиллина (все они снижают тонус пищеводного сфинктера), алкоголя, газированных напитков, шоколада, кофе, жиров, острой пищи.

В последние годы появились **противорвотные средства**, превосходящие по мощности домперидон и метоклопрамид — **селективные блокаторы серотониновых (5НТ₃) рецепторов** — *ондансетрон* (зофран), *гранисетрон* (китрил), *трописетрон* (новобан — доза 2-5 мг, эффект — 24 часа), в основном, правда, используемые в онкологии для купирования тошноты и рвоты при химиотерапии. В арсенале противорвотных средств остаются ГКС (*дексаметазон*) и фенотиазины, в частности, *прометазин* (дипразин), *триэтилперазин* (торекан) и др. К новым препаратам относят *апренпитант* (эменд) — блокатор особого типа рецепторов, предотвращающий отсроченную рвоту после химиотерапии.

Следует помнить, что **провоцировать рвоту**, кроме цитостатиков, может значительное число лекарственных препаратов: опиаты, ИМАО — за счет гастропареза, НПВС, препараты железа — за счет раздражающего действия, макролиды — влияя на рецепторы к мотилину.

Патология желудка занимает центральное место среди поражений ПТ. При этом наиболее частой нозологией являются гастриты. Секреция желудка (в первую очередь — соляной кислоты, способствующей переходу пепсиногена в пепсин) регулируется нервным и гуморальным путями. Парасимпатические влияния (блуждающий нерв, выделяющий ацетилхолин) ведут к усилению секреции и моторики. Симпатические влияния менее изучены, возможно, способны нарушать трофику стенки желудка. Гуморальные факторы — гистамин (вырабатываемый энтерохромаффинными клетками) и гастрин (вырабатываемый гастринпродуцирующими (G) клетками), действуя на соответствующие рецепторы, мощно стимулируют секрецию HCl.

Гипосекреторные гастриты с гистаминрезистентной ахилией (атрофические, гастриты типа А) составляют всего 1%, в большей части, как и неатрофические гастриты, они связаны с инфекцией *H. pylori*, меньшая часть носит аутоиммунную природу (диагностируют наличие антител к париетальным клеткам), поражают, как правило, тело желудка. Ранее (сейчас — редко) в этой ситуации использовалась заместительная терапия (*пепсин*, *пепсидил*, *ацидил-пепсин*, натуральный желудочный сок). По традиции иногда применяют «рефлекторные» — с рецепторов ротовой полости стимуляторы секреции — «горечи»: полынь, золототысячник, а также растения с комплексным эффектом (подорожник и некоторые другие растения). **Полезность этих средств в контролируемых исследованиях не доказана.**

При гастрите с сохраненной или повышенной секрецией (встречающемся у подавляющего числа больных — гастрит типа В), как и в большинстве случаев атрофического гастрита, может проводиться такая же фармако-

терапия, как и при язвенной болезни (ЯБ) желудка или двенадцатиперстной кишки (ДПК). Основным этиологическим фактором при этих вариантах патологии считается бактерия *Helicobacter pylori* (обнаруживается у 80-95% больных), которая не разрушается соляной кислотой, т. к. выделяет аммиак (щелочь), что позволяет микробу внедряться в подслизистый слой пилорического отдела желудка или ДПК. Аммиак, кроме того, сам токсичен для эпителия, а также может повышать активность G-клеток, являясь ложным сигналом о подщелачивании (при закислении эти клетки, напротив, перестают выделять гастрин). Кроме аммиака, *H. pylori* выделяет CO_2 , H_2S , а также способствуют образованию мощного вазоконстриктора — лейкотриена D4. Правда, указывают и на возможную позитивную роль этих бактерий — предотвращение гастро-эзофагального рефлюкса и даже аденокарциномы.

Для доказательства наличия *H. pylori* используют уреазный тест: меченую мочевины вводят внутрь, образующуюся под влиянием уреазы бактерий углекислоту улавливают в выдыхаемом больным воздухе.

ЯБ желудка и 12-перстной кишки по-прежнему является одной из ведущих нозологий среди заболеваний ПТ. Помимо роли *H. pylori*, в патогенезе ЯБ важнейшей считается и роль кислотного, «пептического» фактора (пепсин активируется соляной кислотой), что подтверждается эффективностью антацидов, блокаторов секреции HCl. Наблюдение врачей прежних поколений «нет кислоты — нет язвы» остается в силе.

Придают определенное значение нарушению функции «слизисто-гидрокарбонатного барьера». Механическим компонентом его является покрывающий эпителий слой слизи (продуцируемой добавочными клетками) в виде геля, обладающего уникальными адгезионными свойствами, равный 10-кратной высоте эпителиальной клетки. Существуют данные, что этот гель при ЯБ содержит меньше гликопротеидов. **Химическим компонентом барьера является гидрокарбонат натрия**, секреция которого в просвет желудка эпителиальными клетками составляет около 10% от таковой HCl. Он нейтрализует протоны, чему способствует упомянутый слой слизи, замедляющий их диффузию к стенке желудка, поэтому pH на ее поверхности близка к 7 (соответствует нейтральной реакции). Результат нарушений структуры барьера — лизис эпителиальных клеток с последующей реэпителизацией, однако вновь образованный эпителий менее устойчив к повреждающим воздействиям. Функционирование барьера, в частности, секреция ионов гидрокарбоната определяется эффективным кровоснабжением, которое может нарушаться хроническим воспалительным процессом (стаз, спазм сосудов). В целом ЯБ можно рассматривать как результат дисбаланса между защитными и повреждающими факторами.

Исходя из патогенеза заболевания, фармакотерапия при ЯБ проводится в трех направлениях:

- **борьба с *H. pylori*** (кампилобактериозом);

- борьба с кислотным (пептическим) фактором;
- улучшение кровоснабжения, трофики и регенерации (как элемент комплексной терапии).

Исторически при ЯБ применялись десятки препаратов. В настоящее время круг их резко сузился. Еще в 90-х годах прошлого столетия были опубликованы результаты мета-анализа сотен работ, который позволил установить четкую связь между эффективностью того или иного противоязвенного препарата и продолжительностью повышения рН в просвете желудка при его применении: язвы желудка рубцуются в 100% случаев, если интрагастральную рН удается поддерживать на уровне выше 3,0 в течение около 18 ч в сутки.

Естественно, необходимо устранить ulcerогенные воздействия — курение, применение парасимпатомиметиков (типа резерпина, прозерина и т. п., нестероидных и стероидных противовоспалительных средств, если это клинически возможно). Общепринятым (Маастрихтские соглашения) считается мнение, что при неосложненной ЯБ ДПК для достижения эффективного рубцевания язвы достаточен 7-10 дневный курс так называемой эрадикационной терапии, уничтожающей кампилобактерии (без необходимости дальнейшего лечения). Основными компонентами терапии являются мощные антипептические препараты в сочетании с эффективными антибиотиками. В случае ЯБ желудка или осложнений после курса эрадикации большого несколько недель или месяцев лечат антипептическими препаратами. В принципе язвы желудка заживают труднее, чем язвы ДПК.

Антисекреторные препараты

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) — наиболее мощные антисекреторные препараты, непосредственно влияющие на секрецию ионов водорода в просвет желудка за счет блокады SH-групп (связываются с молекулами цистеина Na^+ - и K^+ -АТФ-аз) и обладающие высокой селективностью (в других органах не действуют). Поскольку секреция HCl в париетальной клетке блокируется на заключительном этапе, тормозящее действие не зависит от стимуляции секреции. Именно эта группа оказывает достаточно длительный эффект, обеспечивающий заживление.

Первым препаратом, популярным и до сегодняшнего дня, явился *омепразол* (омез, ультоп). По химической природе — слабое основание, производное бензимидазола, избирательно концентрируется в кислом содержимом канальцев желез, в париетальных клетках превращается в активную форму — сульфенамид, блокирующий транспорт H-ионов. Введение 20-40 мг (утром или вечером вне зависимости от приема пищи) снижает кислотность на 80%. Не вызывает сомнений его высокая антикампилобактериальная активность (видимо, за счет значительного повышения рН в желудке). Омепразол (либо аналоги) используется как основной компонент эрадикационной терапии практически у всех больных на начальном этапе лечения ЯБ с последующим продолжением его введения.

В течение 4 недель обычно вызывает заживление, в том числе у лиц, резистентных к H_2 -блокаторам; увеличение дозы к усилению эффекта не приводит, половинная доза менее эффективна, но используется в качестве поддерживающей. Рецидивы — не чаще, чем в 1/3 случаев. Эффективен, как уже упоминалось, при ГЭРБ — считается приоритетным препаратом, ведет к заживлению язв пищевода; в этой ситуации (а также при синдроме Золлингера-Эллисона — гипергастринемия с язвой желудка за счет гастрин-продуцирующей опухоли поджелудочной железы) доза омепразола повышается до 60–160 мг в сутки. Выпускается в капсулах или таблетках со специальным покрытием для предотвращения разрушения в желудке, а также в сочетании с гидрокарбонатом натрия. **Имеются формы для парентерального введения (дозек, гастрозол).**

Побочные эффекты возникают нечасто: боли в эпигастрии, понос, метеоризм, запоры, головная боль, иногда — гинекомастия, снижение потенции, обострение подагры. Вызывает гипергастринемия, гиперплазию G-клеток и слизеобразующих клеток, которая проходит после прекращения приема. Опасения о возможности развития опухолей в желудке на фоне индуцированной ахилии не подтвердились. Серьезные осложнения отсутствуют. Более новые аналоги — *рабепразол, эзомепразол, пантопразол, лансопразол* действуют несколько быстрее и в ряде исследований показали себя активнее омепразола, в том числе при ГЭРБ. Показаниями к длительному их использованию считают непрерывно рецидивирующую ЯБ, рецидив анастомоза после резекции желудка по поводу язвы, а также упомянутые тяжелый рефлюкс-эзофагит и синдром Золлингера-Эллисона, неэффективность H_2 -блокаторов. *Одновременное использование ИПП и H_2 -блокаторов может ослабить эффект ИПП.* Препараты не следует применять у беременных и кормящих женщин и у детей до 14 лет. Повышают риск инфекций ЖКТ, поэтому «на всякий случай» применять не следует.

H_2 -блокаторы (блокаторы гистаминовых рецепторов 2 типа) ранее получили мировое признание, но с появлением ИПП их роль существенно снизилась. H_2 -рецептор — это гистаминчувствительная аденилатциклаза, блокируя которую, препараты снижают гистаминовую стимуляцию секреции HCl, обладают также антигастриновым действием. В результате снижается активация пепсина (H_2 -блокаторы, наряду с ИПП, используют парентерально при язвенном кровотечении, чтобы снизить риск ферментативного разрушения тромбов), что дает четкий антиульцерогенный эффект: первичное заживление — 85–90%.

H_2 -блокаторы разделяют на 3 поколения, каждое следующее, как правило, эффективнее предыдущего, что позволяет использовать препараты в более низких дозах, соответственно, с меньшим числом нежелательных эффектов. Классический представитель 1 поколения — *циметидин* сейчас практически не используется в связи с большим числом побочных эффектов, проявлявшихся, правда, не часто. Наиболее известны пролактинемия с

гинекомастией и снижением потенции (за счет антидофаминового эффекта), лейкопения вплоть до агранулоцитоза (связывается с рецепторами на лейкоцитах), изменения психики (депрессия, судороги, деменция), сердечно-сосудистые нарушения (гипотония, брадикардия, иногда — остановка сердца), токсический гепатит, нефрит. Циметидин — мощный ингибитор микросомальных ферментов печени, меняет фармакокинетику многих препаратов.

Несколько более эффективны, но главное — значительно менее токсичны H_2 -блокаторы 2 поколения: *ранитидин* (зантак, ранисан) и *низатидин* (аксид). Обычно эффективна доза ранитидина 300 мг в сутки (иногда — до 600). В мышцы или вену — по 50-100 мг через 6-8 часов. Поддерживающая доза 150 мг на ночь. Помимо секреции, благоприятно влияют на моторику, способствуя эвакуации пищи из желудка. Большинство побочных эффектов, свойственных циметидину, у препаратов 2 поколения встречается значительно реже либо отсутствует. В частности, ранитидин не снижает клиренс креатинина, может использоваться при умеренной почечной недостаточности; низатидин не ингибирует микросомальные ферменты печени. Препарат *пилорид* — сочетание ранитидина с висмут-цитратом (соответственно 150/240 мг) — «конкурент» блокаторов протонной помпы в схемах эрадикационной терапии.

3 поколение H_2 -блокаторов представлено *фамотидином* (пепсидин, ульфамид) — еще более эффективным и малотоксичным препаратом (суточная доза — 40 мг на ночь или в 2 приема, поддерживающая — 20 мг); из осложнений изредка отмечают головную боль, иногда несколько снижает сердечный выброс. В США разрешен безрецептурный отпуск фамотидина как препарата для борьбы с изжогой. Используют после курса эрадикационной терапии. В обычной практике чаще применяют 2-3 месячный курс с возможным переходом на антациды. Имеется инъекционная форма (*квamatел*).

Длительное (иногда — пожизненное) введение этих препаратов (например, ранитидина по 1 таблетке перед сном) применяют у курящих (курение ослабляет эффект любых противоязвенных препаратов), на фоне семейной предрасположенности, при вынужденном приеме ульцерогенов (типа НПВС), на фоне заболеваний, способствующих развитию пептических язв (цирроз печени, ревматоидный артрит), при неэффективности курсового лечения. При рецидиве лечение возобновляется. В последние годы говорят о возможности «самолечения» — при ощущении ухудшения состояния для предотвращения рецидива больной самостоятельно принимает препарат: 4-6 дней — полную дозу, 2-3 недели — поддерживающую, после купирования обострения введение прекращают (при неэффективности — консультация врача). В двойной суточной дозе (ранитидин — 600 мг, фамотидин — 80 мг) препараты используют для заживления язв пищевода при рефлюкс-эзофагите либо при отсутствии заживления язвы в течение 12 недель, а также для профилактики язв желудка при приеме

НПВС (язвы ДПК предотвращаются стандартной дозой). Вместе с тем описаны нарушения функции печени, поэтому на фоне ее тяжелых поражений необходимы дополнительные меры контроля. **Отменяют H_2 -блокаторы постепенно**, во избежание синдрома отмены (обострение, связанное с компенсаторным увеличением числа *энтерохромафинных клеток*, вырабатывающих гистамин). Если при введении препаратов 1-2 недели симптоматика не улучшается, следует предположить ее «неязвенное» происхождение. **Внутривенное введение H_2 -блокаторов** (обычно через 12 часов), наряду с ИПП, нередко используют при желудочных кровотечениях, в отделениях интенсивной терапии у больных с сепсисом, шоком, полиорганной недостаточностью для предотвращения стрессовых язв (с сомнительным успехом, учитывая, что у половины таких больных секреция ЖКТ отсутствует и дальнейшее снижение кислотности открывает путь инфицирования пищеварительного тракта), а также для профилактики аспирационных пневмоний. **Следует еще раз подчеркнуть, что сейчас в большинстве случаев вместо H_2 -блокаторов используют ИПП.**

М-холинолитики, другие препараты. Много лет основным препаратом для лечения ЯБ считался *атропин*, блокирующий все типы рецепторов (M_1 -ганглионарные и постсинаптические железистые, M_2 -пресинаптические, M_3 -постсинаптические гладкомышечные) и предотвращающий вагусный компонент секреции. Эффективной антисекреторной дозой у конкретного больного является та, что вызывает четкое ощущение сухости во рту (действие препарата ослабевает сверху вниз по ходу ЖКТ). В первые дни препарат вводят парентерально, затем можно перейти на капли внутрь. Результаты монотерапии атропином мало отличаются от плацебо, к тому же достаточно известны его классические побочные эффекты (атония мочевого пузыря, делирий, тахикардия) и противопоказания (глаукома, аденома простаты). Однако препарат хорошо снимает боль (можно — в сочетании с миотропными спазмолитиками) и этим **ценен в остром периоде болезни**. Возможно использовать аналог атропина — *платифиллин* (эффективный спазмолитик). Все эти препараты неселективны: при этом блокада пресинаптических M_2 -рецепторов, в норме «запрещающих» выделение ацетилхолина, ведет также к снижению секреции защитного гидрокарбоната, что уменьшает эффективность лечения. Определенный период широко использовалась группа «селективных» М-холинолитиков (пирензепин и аналоги), но с появлением H_2 -блокаторов и ИПП она ушла из клинической практики.

Иногда применяют и другие препараты с низкой собственной антиульцерогенной активностью, но обладающие седативным эффектом. Наиболее известен *эглонил* (сульпирид), сочетающий холинолитическое, противорвотное и седативное действие. Вводят внутрь (капсулы по 50 мг) или парентерально (ампулы 100 мг) 2-4 раза в сутки. Определенную клиническую роль, главным образом, в отечественной практике, играет препарат *даларгин* (лейцин-энкефалин, в структуре которого содержится

аргинин, препятствующий проникновению препарата через ГЭБ). Подобно другим энкефалинам, влияет на опиатные рецепторы желудка, снижая секрецию HCl (давно известен подобный эффект морфина). Вводят внутримышечно в широком диапазоне доз (от 0,1 до 10 мкг/кг). При более высоких дозах, однако, эффект снижается. Хотя по данным авторов, использовавших даларгин, конечный эффект его не уступает H₂-блокаторам, серьезные контролируемые исследования его не известны.

Антацидные препараты

Это — препараты симптоматической терапии. Наряду с блокаторами секреции снижают активность «пептического фактора», связывая пепсин и нейтрализуют HCl, тем самым снижая переход пепсиногена в пепсин. Могут иметь преимущество перед блокаторами секреции в жарком климате, когда из-за опасности кишечных инфекций резко снижать продукцию HCl невыгодно. Число антацидов весьма велико. К всасываемым антацидам относят *гидрокарбонат натрия*. Вводят его через 20–40 мин после еды (ускоряет эвакуацию из желудка) либо для снятия изжоги, на высоте поздних болей. Ряд недостатков гидрокарбоната натрия ограничивают его длительное применение: вызывает отрыжку, задержку натрия, анорексию, полиурию, алкалоз («молочно-щелочной синдром»), у ряда больных — нефролитиаз. Его не следует назначать больным, находящимся на низкосолевой диете.

Более прочные позиции завоевали **невсасывающиеся (вернее, плохо всасывающиеся) антациды** — препараты на основе солей магния, висмута или алюминия — окись магния, различные смеси на основе карбонатов магния и кальция (Ренни, Тамс и т. п.). Действие наступает не так быстро, но длится дольше. Для большего эффекта некоторые из них используют в форме гелей. Из препаратов на основе алюминия шире других известен *альмагель* (гидроокись алюминия, магния, в некоторых вариантах с добавлением анестезина; аналоги — *гастрогель*, *маалокс*, *альфогель*). *Фосфалугель* содержит еще и сорбитол (дополнительное желчегонное действие). Все они эффективно связывают кислое содержимое желудка, хотя представления об «обволакивающем» действии этих препаратов не подтверждаются. Применяются как для купирования «язвенной» симптоматики, так и для дифференциального диагноза (со стенокардитическими болями, печеночной патологией).

Традиционным является их использование между приемами пищи, поскольку сама пища (белки в ее составе) — мощный кислотосвязывающий фактор, хотя и стимулирует секрецию. (На связывании кислоты в желудке с органическими веществами основано действие таких препаратов как гастрофарм, смекта — также содержит магния и алюминия гидроксиды — и др.). Учитывают и «профиль» повышенной секреции: на фоне высокой базальной секреции антациды вводят натощак, при высокой стимулированной секреции — через час после приема пищи (при этом диета больных

ЯБ не является столь жесткой, как раньше: ограничение в приеме обычной пищи — 7-10 дней, прием фруктов, овощей не возбраняется). **Монотерапия всеми указанными антацидами не используется из-за невысокого эффекта.** Связывая фосфаты, антациды нарушают образование фосфата кальция, что может усилить остеопороз и образование кальциевых камней в почках. Рациональная терапия — введение не реже 4 раз в сутки в средних дозах. Могут быть полезны и при ГЭРБ. Способны тормозить всасывание назначаемых одновременно лекарств — интервал в приеме примерно в 1 час снимает эту проблему.

К традиционным препаратам на основе висмута относят викаир (содержит также крушину, аир), викалин (содержит спазмолитик келлин). Связывающая способность, как и собственная эффективность, невысока, могут использоваться для профилактики рецидивов ЯБ как компонент комплексной терапии.

Висмута трикалия дицитрат (де-нол) находится среди антацидов на особом положении. Помимо эффективного связывания кислого содержимого, длительно контактирует с язвенным дефектом, образуя защитную пленку, оказывает противовоспалительный эффект, снижает образование лейкотриенов и повышает — гидрокарбоната и простагландинов. Один из механизмов его действия — **эффективное подавление *H. pylori* в комбинации с антибиотиками (включен в ряд эрадикационных схем).**

Вне эрадикационных схем, как и H_2 -блокаторы, используется длительно — 4-8 недель (в таблетках или в суспензии по 120 мг — 3-4 в день до еды и на ночь). Побочных эффектов немного, но при длительном приеме больших доз может возникнуть висмутовая интоксикация (энцефалопатия). Необходимо предупредить больного о том, что пищу и другие антациды не следует принимать за 2 часа до и 30 мин после приема де-нола, что его не следует запивать молоком, что воспрещен алкоголь и возможна черная окраска стула. При обострении ЯБ де-нол на 5-7 дней можно сочетать с H_2 -блокаторами. **Нельзя применять более 10 недель в году.** Комплексные препараты — упомянутый *пилорид* (ранитидин-висмута цитрат), *гастро-стат* — сочетание цитрата висмута с тетрациклином и метронидазолом. **При беременности, на фоне поражения почек не используют.**

Сукральфат (вентер, сукрат) — коллоидный препарат алюминия (гидроокись алюминия в сульфатированной дисахарозе). По действию похож на де-нол, но несколько слабее. Вводят по 0,5-1 г до еды трижды в день. Проявляет свойства сурфактанта с тропностью к фосфолипидам, стимулирует пролиферацию эпителия желудка (активирует гены, ответственные за синтез эпителиального фактора и чувствительность рецепторов к этим факторам). Считают, что качество рубца после заживления при применении сукральфата лучше, чем при лечении омепразолом. Более активен при «высоких», медиастральных язвах, в том числе резистентных к H_2 -блокаторам, может снизить риск развития стрессовых язв. Малотоксичен, хотя может задерживать всасывание

других лекарств (тироксин, фторхинолоны). Тем не менее в стандарты лечения ЯБ не входит.

По традиции при гиперацидных состояниях иногда используют и растительные препараты, хотя эффект от них скорее декларативен. Комбинация настоев ромашки (*Chamomilla*), календулы (*Calendula*) и тысячелистника (*Millifolium*), помимо антацидного, может дать противовоспалительный и кровоостанавливающий эффект. «Противоязвенными» растениями считаются сушеница топяная (*Gnaphalium uliginosum*), синюха (*Polemonium coeruleum*) – с умеренным противоболевым эффектом, девясил (*Inula Hcleni*) и препарат из него *алантон* – улучшают кровообращение в желудке, дополнительно – отхаркивающий эффект. Трофическое действие приписывают облепихе, шиповнику. Ромашка, солодка, крушина, наряду с минеральными антацидами, входят в препарат *алцид В*. В рамках доказательной медицины эти препараты не рассматриваются.

Антикампилобактериальные препараты и основные схемы эрадикации

Разработка современных схем эрадикации резко снизило число обострений ЯБ (примерно в 10 раз). Основные схемы, принятые Маастрихтскими соглашениями и включенные в российские рекомендации, представлены в табл. 4. При этом, как упоминалось, стандартная длительность терапии – 7 дней, но многие эксперты рекомендуют удлинять этот курс до 14 дней для более надежных результатов.

Таблица 4

Схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*

Терапия первой линии: Тройная терапия	
Омепразол 20 мг 2 раза в день или Лансопразол 30 мг 2 раза в день или Пантопразол 40 мг 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день или + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + метронидазол 500 мг 2 раза в день	Ранитидин-висмута цитрат 400 мг 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день или + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + метронидазол 500 мг 2 раза в день
Терапия первой линии: Квадротерапия	
Омепразол 20 мг 2 раза в день или Лансопразол 30 мг 2 раза в день или Пантопразол 40 мг 2 раза в день + Висмута субсалицилат/субцитрат 120 мг 4 раза в день + метронидазол 500 мг 3 раза в день + тетрациклин 500 мг 4 раза в день	

Схема содержит три или четыре (квадротерапия) препарата. Обязательными компонентами любой из схем являются мощный антикислотный препарат (ИПП, висмута субцитрат или сочетание последнего с ранитидином) в сочетании с двумя антибиотиками. Предпочтение при этом отдают наименее токсичным амоксициллину и кларитромицину, которые в комбинации с ИПП дают самый высокий процент заживления. Широко применяется и метронидазол, следует, правда, учитывать, что в России кампилобактерии резистентны к нему примерно в 40% случаев. К другим антибиотикам (тетрациклин, нитрофураны) резистентность существенно ниже. При неэффективности использованной схемы эрадикации ее, как правило, не повторяют. Начинают с тройной терапии, квадротерапию используют в случае ее неэффективности (эндоскопический контроль через 4-6 недель). Тетрациклин дает побочные эффекты у половины больных. Помимо препаратов, упомянутых в таблицах, *H. pylori* чувствительны к фторхинолонам (офло-, цiproфлоксацин). ИПП применяются в стандартной дозировке — по 1 таблетке 2 раза в день. Считается, что любые самопроизвольные изменения схем эрадикации (препараты, дозы) резко снижают ее эффективность.

По последним данным (Маастрихт 3, 2005 г) отмечается рост резистентности к кларитромицину, что является одной из причин неэффективности традиционных схем эрадикации. Для преодоления резистентности *H. pylori* эксперты Маастрихт 3, помимо удлинения курса эрадикации, рекомендуют повышение дозы кларитромицина с 500 до 1000 мг, а также замену метронидазола нитрофураном.

Трофические и репарирующие препараты

Имеются данные, что активность репаративных процессов (число ДНК-синтезирующих клеток) в зоне язвенного дефекта при плохом заживлении даже выше, чем при эффективном, что делает сомнительной концепцию усиления регенерации. Вместе с тем традиционно в качестве репарантов отдельные врачи используют метилурацил, а также *солкосерил* (актовегин), получаемый из сыvorотки. Механизм действия неясен, эффективность сомнительна.

Более четкое трофическое действие оказывают препараты на основе простагландина Е: *мизопростол* (сайтотек) — 800 мкг в день в 2-4 приема, *энпростил* — 35 мкг дважды в день, *риопростил* — 300 мкг в сутки, орнопростил, арбапростил, ноклопрост. Главный эффект — улучшение кровообращения в стенке желудка, повышение секреции гидрокарбоната. Хотя многие считают их равными по активности ранитидину, как противоязвенные препараты (особенно для монотерапии) они используются редко. Основное применение — для снижения **ульцерогенного эффекта НПВС**, связанного именно с блокадой синтеза простагландинов. Как побочный эффект отмечают лишь понос (неинтенсивный, не требующий отмены). При беременности — нежелательны, могут спровоцировать выкидыш.

Считается, что ЯБ через 5-6 лет проявляет тенденцию к спонтанному угасанию, однако за эти годы при неэффективном лечении большинство больных инвалидизируется или даже погибает за счет осложнений (в частности, пенетрация — не реже, чем в 40% случаев) поэтому интенсивная современная фармакотерапия, которая свела к минимуму необходимость хирургических вмешательств при ЯБ — обязательна.

В последние годы существенное внимание уделяется так называемой «функциональной диспепсии» — состоянию, когда у больного с симптоматикой ЯБ реального субстрата заболевания (включая *H. pylori*) после тщательного обследования не обнаруживается. Тем не менее, наряду с мерами, не вызывающими сомнений (психотерапия, нормализация образа жизни, отказ от вредных привычек, мягкая седативная терапия), нередко рекомендуют мощный арсенал лекарств (ИПП, антихеликобактерную терапию), что не укладывается в классические принципы клинической фармакологии.

Средства, используемые при заболеваниях печени

Один из слабо разработанных с точки зрения доказательной медицины клинико-фармакологических разделов. Наиболее частые варианты поражений печени — вирусные и токсические гепатиты, гепатохолециститы, а также цирроз печени — исход как перечисленных заболеваний, так и нарушений печеночного кровообращения. При этом крайне сложно оценить эффективность фармакотерапии в связи с множественностью функций печени и ее большими функциональными резервами. Обычно об эффекте препаратов судят по степени уменьшения выраженности клинических (боли, изменения размеров, плотности печени, желтушность, сосудистые нарушения, изменения цвета мочи и кала, общая слабость) и лабораторных (синдромов цитолиза, холестаза, нарушений синтетической, поглотительно-экскреторной функций и т. д.), а также гистологических и других показателей.

Эффективных лекарств при собственно печеночной патологии немного. К первоочередным фармакологическим проблемам гепатологии относится профилактика: на фоне поражений печени следует, по возможности, ограничить введение лекарств и исключить потенциально гепатотоксичные. Лекарственные повреждения печени описаны для очень большого числа препаратов, поскольку при пероральном введении после всасывания препарат полностью проходит через печень. Все же чаще это наблюдают от применения цитостатиков (аспарагиназа, метотрексат), тетрациклинов, туберкулостатиков (пиразинамид, изониазид, рифампицин), НПВС (чаще — нимезулид, парацетамолсодержащие препараты), мощных диуретиков в больших дозах, трициклических антидепрессантов, метилдопа, вальпроевой кислоты, фенитоина, кетоконазола. Эритромицин, котримоксазол, амоксициллин/клавуланат, нитрофурантоин также иногда могут проявить гепатотоксичность. Разумеется, алкоголь должен быть исключен. Холестаз

с воспалительными изменениями вызывают фенотиазины, антитиреоидные препараты, цитостатики, эритромицин, препараты золота, антидиабетические сульфаниламиды, без воспалительных изменений — стероиды (анаболические, эстрогены, оральные контрацептивы).

«Базисной» терапией при поражениях печени считается насыщение ее глюкозой (плюс калий, витамины) для достаточного образования гликогена. При острых инфекционных гепатитах обычно специфического лечения не требуется (излечиваются спонтанно через 4-8 недель). При гепатитах аутоиммунного, токсического, алкогольного генеза используют ГКС в стандартных дозах, при вирусных гепатитах ГКС противопоказаны. При поражениях парацетамолом, если после отравления прошло не более 12 часов, полезен *ацетилцистеин* (восстанавливает глутатион — патогенетический эффект).

В нашей стране широко используют при поражениях печени группу *мембранопротекторов*, хотя эффективность этих препаратов многими берется под сомнение (серьезные контролируемые исследования не проводились, в западных руководствах нередко вообще не упоминаются). Достаточно давно известен комплекс фосфолипидов (*эссенциале*), основу которого составляет фосфатидилхолин, содержащий ненасыщенные «эссенциальные» жирные кислоты. Существует представление, что фосфолипиды «встраиваются» в мембраны, оказывая репарирующее действие, в первую очередь, при жировых гепатозах (активируют коллагеназу липоцитов), циррозе печени алкогольной этиологии, при сочетанных поражениях этанолом и туберкулостатиками.

Для эффективной терапии препарат следует вводить в больших дозах, предпочтительно и внутрь и внутривенно. Серьезных побочных эффектов не отмечено. Полагаются использовать также при поражениях почек, псориазе и токсикозах беременности, хотя официальные показания отсутствуют. Столь же малотоксичны, но менее эффективны (по большинству отзывов) препараты флавоноидов: *силимарин* (легалон, гепа-бене, карсил), а также мало распространенный в России *цианиданол* (ктерген). В основе их действия, вероятно, лежит антиоксидантный эффект. При вирусных гепатитах мембранопротекторы не показаны, т. к. могут усилить холестаз. Смягчает симптоматику алкогольного поражения печени (наряду с противорвотным эффектом) препарат витамина B₆ *метадоксин* (таблетки по 500 и амп. по 300 мг).

Метионин (наряду с холином когда-то известный как «липотропный» фактор) в качестве гепатопротектора сейчас почти не используется. Вместе с тем, *адметионин* (гептрал) по некоторым данным может оказать пользу при холестазе, к тому же обладает антидепрессивным эффектом. Эндогенно синтезируется из метионина и аденозина, участвует, как минимум, в 3 типах реакций: транسمетилировании (синтез фосфолипидов, в основном — фосфатидилхолина, что способствует нормализации проницаемости мембран желчных капилляров, снижает

цитолиз), транссульфировании (синтез антиоксиданта глутатиона) и синтезе полиаминов (пролиферация гепатоцитов и регенерация печени). Вводят по 800 мг однократно, вначале 14 дней в/в, затем 2-4 недели внутрь. Можно использовать у наркоманов для снижения токсического действия опиатов на печень (последние повышают проницаемость митохондриальной мембраны для ионов К). **Терапия достаточно затратная, уровень доказательности невысок.**

При хронических вирусных гепатитах в качестве лекарственных препаратов используют **рекомбинантные α -интерфероны** (реаферон и др.), которые **обладают доказанным противовирусным**, а также иммуномодулирующим эффектом. Лечение проводят длительно, дозируют в млн усл. ед. Эффективны при гепатите В, С. Вводят подкожно или внутримышечно по 5-10 млн ЕД в сутки. Улучшение отмечают спустя несколько месяцев. Чаще интерферон применяют при хроническом гепатите С (3 млн ЕД 3 раза в неделю 6-12 месяцев — при отсутствии позитивной динамики введение прекращают уже через 2 месяца). Терапия дорогостоящая, а благоприятные отдаленные результаты — лишь у 25% больных и рецидивы возникают, как правило. **Эффект интерферонов (ИФ) выше при сочетании с противовирусными препаратами ламивудином (гепатит В) либо рибавирином (гепатит С).** Сейчас используют «пегилированные» препараты интерферонов (на полиэтиленгликоле). Дольше задерживаются в организме и как будто более эффективны. **В частности, пегилированный α -интерферон (пегасис, пегинтрон)** — на полиэтиленгликоле высокой молекулярной массы с разветвленной структурой — в сочетании с рибавирином на сегодня считается «золотым стандартом» лечения хронического гепатита С.

Препараты ИФ достаточно токсичны: вызывают лихорадку, головную боль, миалгии, артралгии, диспептические расстройства, меняют АД и ЧСС. В высоких дозах могут парадоксально нарушать иммунный статус (фурункулез, вирусные инфекции), угнетать кроветворение. Могут вызывать гипертермию, депрессию, импотенцию, выпадение волос. Противопоказаны при поражениях сердечно-сосудистой системы, почек, кроветворения, эпилепсии, декомпенсированном циррозе печени, в частности — при аутоиммунном гепатите с первичным билиарным циррозом — могут резко ухудшить состояние печени.

Рибавирин вызывает гемолиз, цитопению, гипотензию, требует строгой контрацепции.

Многие препараты, улучшающие иммунные показатели (дибазол, циклоферон, кагоцел, амиксин) являются низкомолекулярными индукторами ИФ. К высокомолекулярным индукторам относят препараты РНК (ларифан, ридостин). Широкому применению индукторов препятствует гипореактивность, наступающая после их повторного введения, а также «неотвечаемость» даже на первое введение. Эффективны при некоторых видах опухолей, усиливают сопротивляемость организма, улучшая эффект антибактериальной терапии. К иммуностимуляторам относят также

тималин, ликопид и др. **Конечный эффект малопредсказуем.**

При холестазах (холестатический вариант гепатита) накопление желчных кислот, обладающих детергентными свойствами, ведет к вторичным повреждениям мембран гепатоцитов с явлениями некроза либо апоптоза. Может быть задержка меди, обычно выделяющейся с желчью. В этой ситуации используют индукторы ферментов (*фенобарбитал*, *рифампицин*), холестирамин (6–12 г дробно), препятствующий реабсорбции желчных кислот и снижающий зуд. **Высокоэффективна урсодезоксихолевая кислота** (урсофальк — 10–15 мг/кг) — **вытесняет токсичные желчные кислоты из энтерогепатической циркуляции**, оказывает цитопротективный и желчегонный эффекты. Уменьшает симптоматику зуда, связанного с опиоидными рецепторами (иногда доводящего больного до суицида), дефицит жирорастворимых витаминов (А, Д, К), которые тоже требуется вводить, наряду с кальцием и калием. Оказывает иммунодепрессивный эффект за счет влияния на цитокины. Имеет эффекты, общие со статинами, в частности, гипохолестеринемический и противовоспалительный.

Цирроз печени является нередким исходом гепатитов различной этиологии. Клиника связана в основном с повышением внутрипортального давления, что подтверждается и инструментально. Чаще симптоматика определяется развитием коллатералей, в первую очередь — желудочно-пищеводных венозных анастомозов с риском кровотечения при повреждении (причина 75% кровотечений у таких больных), «голова медузы» — расширенные вены вокруг пупка и др. Кроме того, наблюдаются асцит, метаболические нарушения, поражение почек. Основными препаратами для снижения кровотока в сосудах кишечника за счет их сужения, снижения поступления крови в анастомозы и, соответственно, уменьшения риска кровотечений в настоящее время являются **неселективные ББ (обычно — пропранолол, надолол)**. Их **эффективность можно считать доказанной**. Для расслабления сосудов внутрипеченочного бассейна с целью снижения внутрипортального давления используются **нитраты длительного действия** (чаще — изосорбида мононитрат), нередко — в сочетании с ББ. В случае возникновения кровотечений больному на 3–5 дней назначают *терлипрессин* — длительно действующий аналог вазопрессина, эффективно снижающий кровоток по анастомозам за счет сужения сосудов. С этой же целью капельно вводят *соматостатин* и его длительно действующий аналог *октреотид*. Снижают тенденцию к кровотечениям метоклопрамид, домперидон. Эндоскопическая техника позволяет проводить веносклерозирующую терапию (препарат *лауромакрогол*, вызывающий коагуляцию белков).

При задержке жидкости (печеночные отеки) **основным диуретиком считается спиронолактон** — 100–300 мг в сутки (задерживает калий, необходимый для синтеза гликогена) или другие калийсберегающие диуретики, лишь **при их неэффективности целесообразно добавить более мощные препараты (фуросемид)**, которые могут вести к опасной дегидратации. Используются также

препараты, улучшающие реологические свойства крови (типа пентоксифиллина). Показана способность *резерпина* снижать портальный застой (0,75 мг 2 раза в сутки ректально в микроклизмах 2-3 недели). Изучается эффективность при циррозе α -интерферона и простагландинов, способных снижать продукцию коллагена.

При неэффективном лечении острых или хронических поражений печени может развиваться синдром **печеночной недостаточности с явлениями энцефалопатии** (нарушения психики, возбуждение, судороги, местные неврологические расстройства), переходящей в кому, которую в этой ситуации могут провоцировать опиаты, седативные, снотворные средства. Причинами могут быть вирусы гепатита, герпеса и др., септицемия, развивающаяся при абсцессах печени и гнойном холангите, употребление алкоголя, воздействие различных токсинов, сердечная недостаточность. Возможно развитие печеночной недостаточности у больных с эндогенными токсическими гепатозами (острая жировая печень у беременных, синдром Рея, состояние после операции отключения тонкой кишки). **Самыми частыми причинами острой печеночной недостаточности являются молниеносные формы острого вирусного гепатита и лекарственные поражения печени.** Важным патогенетическим моментом считают **нарушение (в орнитинном цикле) синтеза мочевины из аммиака с накоплением токсических концентраций последнего.** Играет роль также образование меркаптанов. Придается значение усилению ГАМК-ергической передачи, образованию ложных нейротрансмиттеров, в частности, кишечного происхождения.

Для лечения используют обычную базисную терапию (глюкоза, препараты калия); вводится строго необходимый минимум лекарств, исключается введение белка. Для снижения всасывания аммиака, продуцируемого кишечными бактериями, проводится **стерилизация кишечника большими дозами антибиотиков внутрь** (раньше — неомицина, в последние годы — фторхинолонов). Вводится дисахарид *лактuloза* (нормаза, портолак) каждые 3-4 часа, вначале 30-50 г до появления поноса, затем — по 10-20 г. Препарат в кишечнике **превращается в молочную кислоту, связывает аммиак**, а также способствует заселению кишечника молочнокислыми бактериями, подавляющими патогенную флору. В хронических ситуациях лактулозу вводят 2-3 недели. Другим способом связывания аммиака является введение *глутаминовой кислоты* (таблетки по 0,25 внутрь, либо ампулы (препарат тропофар) — по 40 мг в мышцы), которая при этом переходит в малотоксичный глутамин. Наконец, используют **препараты орнитина орнитетил** (орнитина α -кетоглутарат) или *гепамерц* (орнитина аспартат) — способствуют нормализации орнитинового цикла. Их вводят до 20 г в сутки. В принципе считаются «препаратами отчаяния» — довольно токсичны, при тяжелых формах эффект не превышает 40%.

Развитие энцефалопатии сопровождается повышением уровня ГАМК и агонистов бенздиазепиновых рецепторов в биологических жидкостях и мозге. Поэтому пытаются использовать антагонист бенздиазепинов

флумазенил (анксат, ромазикон). Изучается эффективность леводопа и бромокриптина. Седативные средства, как уже говорилось, могут усугубить состояние больного.

«Желчегонные» препараты. Их, в отличие от гепатопротекторов, насчитывается несколько десятков. Общепринятая классификация — деление на холесекретики и холекинетики — мало что дает клиник, поскольку большинство препаратов обладает сочетанным эффектом. Чаще выбор желчегонного зависит от исходного тонуса желчевыводящей системы, а также от сочетанной патологии, при которой те или иные препараты противопоказаны. Следует все же отметить, что четким собственным желчегонным действием обладают препараты, которые сами содержат желчь либо желчные кислоты — колевую (*хологон*), дезоксихолевую (*дехолин*) и др. Эти препараты, а также *лиобил*, *аллохол* (экстракт чеснока), *холензим*, *холиметин*, *холосас* (препарат шиповника) и более активный в этом плане *розанол* снижают литогенность желчи, обычно повышенную при хронических поражениях желчевыводящих путей, резко не меняя их тонус.

При нарушении оттока желчи, связанном с гипотонией желчевыводящих путей (монотонные тупые боли, рентгенологическая верификация) используют «традиционные» препараты со стимулирующим эффектом: *сульфат магния* внутрь, *сорбит*, *барбарис* и препарат из него — *берберина сульфат*, оливковое или подсолнечное масло. Естественно, в данной ситуации не показаны классические спазмолитики (но-шпа, нитраты). Могут применяться антихолинэстеразные препараты (галантамин). Желчегонные со спазмолитическим действием — *бессмертник* (*фламин*), *трифоль*, *пизжа* (*танафлон*) и др. используют при гиперкинетическом варианте расстройств. **Все желчегонные противопоказаны при холелитиазе, воспалительных и дистрофических поражениях печени.** Сульфат магния (внутрь), барбарис противопоказаны при беременности (усиливают сократимость матки), дехолин — при диабете (может повысить уровень сахара), лиобил, бессмертник — при панкреатите (дают спазм панкреатических протоков). Препараты обычно вводят сразу после приема пищи или во время еды, чтобы обеспечить синхронное выделение желчи (растительные желчегонные действуют медленнее, их дают до еды). **В целом в мире в научной медицине желчегонные препараты, как и гепатопротекторы, применяют крайне ограниченно.**

При холелитиазе используют препараты, способствующие рассасыванию не спаянных со стенкой желчевыводящих путей («плавающих») холестериновых камней (такой тип камней — у 90% больных) — производные хено-, а в последние годы — **урсодезоксихолевой кислоты** — *хенофальк*, *урсофальк* (последний — также при терапии холестаза, см. выше). Существуют данные, что эффект связан с торможением синтеза холестерина. Препараты действуют медленно, часто вызывают поносы, в 40% — возрастание трансаминаз. Противопоказаны при циррозе печени, беременности, язвенной болезни, пиелонефритах. Неэффективны при пигментных и кальциевых камнях. Правда, как и другие гипохолестеринемические

средства, могут повысить эффективность литотрипсии.

Фармакотерапия заболеваний поджелудочной железы

Острый панкреатит (ОП) — это острое хирургическое заболевание. В основе его — повышение внутрипротокового давления, усиление активности калликреин-кининовой системы с внутрижелудочной активацией протеолитических ферментов, что ведет к самоперевариванию участков железистой ткани, в тяжелых случаях — к панкреонекрозу. Ориентиром в диагностике ОП, помимо клиники, является повышение активности амилазы (а также и других ферментов — трипсина, эластазы) в моче и сыворотке крови. Провоцирующим фактором в большинстве случаев является прием алкоголя (ведущая причина «идиопатического» ОП), либо поражения билиарного тракта (микрохолелитиаз) с забросом желчи в панкреатические протоки, кроме того, высокая триглицеридемия, прием диуретиков (в высоких дозах), сульфаниламидов, ГКС, азатиоприна, эстрогенов, препаратов кальция. Поэтому перед назначением этих препаратов нужно целенаправленно собрать фармакологический анамнез.

В лечении ОП принятое в мире направление (на фоне триады холод—голод—покой) — борьба с болью (в отечественных алгоритмах морфину, вызывающему спазм сфинктеров, предпочитают *промедол*), коррекция ионного (кальций, магний), углеводного баланса, борьба с потерей жидкости. Болевой синдром облегчается прокинетики и спазмолитиками. В случае развития панкреонекроза главное — профилактика его инфицирования путем использования антибиотиков широкого спектра (в первую очередь — *карбапенемов*). В комплексную терапию ОП могут включаться также H_2 -блокаторы 2-3 поколений (*ранитидин*, *фамотидин*) — снижают продукцию гастрина, активирующего калликреин-кининовую систему, и ИПП, в последние годы — панкреатические ферменты (см. ниже), по принципу обратной связи уменьшающие секреторную активность железы и снижающие давление в интрапанкреатических путях.

Может подавить активность деструктивных процессов капельное введение соматостатина — третьего гормона поджелудочной железы (D-клетки). Его аналог длительного действия — *октреотид-ацетат* (сандостатин, лантреатид, соматофальк) — вводят в вену капельно на протяжении 1-2 суток (250 мкг/час), как и при желудочном кровотечении. Ингибирует синтез целого ряда гормонов пищеварительного тракта (гастрин, секретин, холецистокинин), снижает захват из плазмы аминокислот, что ведет к уменьшению синтеза панкреатических ферментов и внутрипротокового давления (применяют и при кровотечении из вен пищевода, при эндокринных опухолях — под кожу до 0,1 мг 1-2 раза в день). Оказывает антидиарейный эффект, дает симптоматическое улучшение при опухолях *pancreas*. Наиболее частый побочный эффект — конкременты желчных путей (до 60% случаев). Используют также *глюкагон* и *кальцитонин* — снижают резорбцию кальция из костей,

уменьшая его активирующее действие на панкреатическую секрецию, способствуют повышению уровня калия — антагониста кальция. Несмотря на высокую стоимость, безусловного доказательного эффекта у всех упомянутых препаратов не обнаружено.

Антикининовые препараты (контрикал и аналоги) в этой ситуации в мире не применяют.

Хронический панкреатит проявляется болями, временами сильными (за счет растяжения протоков) — может дать эффект *амитриптилин*, но в основном — снижением секреции ферментов. Если секреция составляет 10% от нормы, то развивается стеаторея («жирный кал»), креаторея (непереваренный белок вплоть до мышечных волокон). Для диагностики используют и ряд функциональных проб (в последние годы — определение в кале фермента эластазы). Деструкция островков Лангерганса ведет к гипергликемии. Основные действия врача направлены на коррекцию внешнесекреторной недостаточности с помощью заместительной терапии (на фоне диеты с низким содержанием жира).

Препаратов **панкреатических ферментов** много, хотя в основе их один — панкреатин. Более современные формы (например, *креон*, который используют и при муковисцидозе) предлагаются в виде легко усваиваемых микрокапсул или микротаблеток (быстрее проходят в кишечник за счет небольших размеров).

С известной степенью условности их можно разделить на 3 группы:

- содержащие в основном трипсин и амилазу, а липазы всего 1000 МЕ — *панкреатин* (обычная доза 4-6 г в сутки не обеспечивает в большинстве случаев полного возмещения дефицита). Вместе с тем, быстро подавляя выработку стимуляторов панкреатической секреции (холецистокинина и др.) и тем самым снижая давление в панкреатических путях, именно эта группа оказывает лучший противоболевой эффект;
- содержащие полный набор ферментов, в том числе липазу в дозе 3500-25000 МЕ (*панцитрат*, *креон*, *мезим-форте*). Микрокапсулированные формы хуже снимают боль при хроническом панкреатите;
- содержащие полный набор ферментов с добавками — желчи, экстракта слизистой желудка (аминокислоты), соляной кислоты, гемицеллюлазы, расщепляющей клетчатку (*дигестал*, *фестал*, *полизим*, *панзинорм*) используются реже, т. к. в ряде случаев желчь может оказать негативный эффект (хологенная диарея).

Выбор препаратов проводится с учетом данных копрограммы (при стеаторрее — препараты, содержащие большее количество липазы). Кроме нормализации копрограммы, клинический эффект проявляется уменьшением болей, метеоризма, поносов. Вводят во время еды по 1-4 драже одномоментно (до 24 в сутки, учитывая необходимость адекватной заместительной терапии, причем иногда — несколько месяцев). Считают, что при каждом приеме больной должен получать примерно

30000 МЕ липазы. При высокой базальной желудочной секреции целесообразно предварительно нейтрализовать кислоту (рН — не ниже 5, чтобы липаза не разрушалась). Правда, антациды, содержащие Са и Mg, как и пища, богатая клетчаткой, снижают активность ферментов. Передозировки практически не наблюдают, т. к. препараты всасываются плохо, но при длительном введении больших доз все же может снизиться продукция собственных панкреатических ферментов (этому может препятствовать введение эуфиллина, глюконата кальция). Кроме того, могут вызвать у детей запоры, а у больных муковисцидозом — стриктуры кишечника.

При небольших отклонениях (стеаторрея — менее 15 г в сутки) особой необходимости в назначении ферментных препаратов нет. В то же время появились данные, что их целесообразно вводить при остром панкреатите (или стихающем обострении — см. выше): облегчается течение заболевания за счет создания функционального покоя железы и снижения давления в панкреатических протоках, улучшается прогноз. **В отечественных стандартах, однако, ферментные препараты при остром панкреатите пока не используются.**

Имеются также попытки расширить показания к их использованию (переедание, длительная иммобилизация и т. п.), что в мировой практике не распространено.

Фармакотерапия заболеваний кишечника

При наличии кишечных инфекций доказанной природы (сальмонеллез, шигеллез, иерсиниоз и др.) соответствующая антибактериальная терапия (фторхинолоны, ЦС-3, реже — аминопенициллины, котримоксазол, тетрациклины, к которым в России высока резистентность) проводится в зависимости от тяжести течения. У детей препаратами выбора представляются *цефтриаксон*, *азитромицин*.

В последние годы имеется тенденция к ограничению антибактериальной терапии — при отсутствии колита и исключении холеры она при диарее вообще не показана — часто ограничиваются коррекцией водно-электролитного баланса, применением противовоспалительных средств (типа диклофенака), а антибиотики используют только при системных проявлениях инфекции. Показано, в частности, что при сальмонеллезе применение антибиотиков не влияет на длительность диареи и повышает выживаемость бактерий.

При эмпирической терапии **острой диареи** (при наличии признаков колита) препаратом выбора может быть **ципрофлоксацин**, к которому чувствительны большинство потенциальных возбудителей, альтернативой — *норфлоксацин*, *левофлоксацин*, вводимые 3-5 дней, а также *рифаксимин* — производное рифамицина.

При так называемом **дисбактериозе** в отечественной практике достаточно широко используются препараты, содержащие «непатогенные» кишечные

бактерии — «эубиотики»: *бактисубтил*, *коли-*, *лакто-*, *бифидумбактерин*, *аципол*, комплексные препараты *линекс*, *хилак*, *бификол* (выбор — в соответствии с типом дисбактериоза). Вводят по 2-4 дозы 3-4 раза в день до еды в течение 4-6 недель. Препарат *энтерол* (0,25 1-2 раза в день от нескольких дней до 4 недель в зависимости от курса антибиотиков) представляет штамм грибов-сахаромицетов, эффективно размножающихся в кишечнике (с подавлением патогенной флоры), а затем удаляющихся из кишечника (колонизации ими не происходит). Вместе с тем появились данные, что неумеренное использование некоторых из этих средств может спровоцировать поражение кишечника и даже системную инфекцию.

В патогенезе диареи существенны нарушение всасывания и усиление секреции в просвет кишечника воды и электролитов и повышение моторики. Для борьбы с дегидратацией используют пероральное, реже — внутривенное введение глюкозо-солевых растворов.

Собственно противодиарейные средства представлены 3 основными группами:

- **адсорбенты**, повышающие вязкость кишечного содержимого — *активированный уголь*, *каолин*. Широко используют **обволакивающие** средства: *таннакомп*, содержащий танин и этакридин, *смету*, *аттапульгит* (каопектат) — смесь силикатов магния и алюминия (по 1,5 г или 30 мл суспензии до 6 раз в день);
- производные опиатов — *лоперамид* (имодиум) — вводят вначале 4 мг, а затем по 2 после каждого акта дефекации. По структуре сходен с меперидином: основной механизм — антихолинергическое действие в интрамуральных ганглиях; кроме того, возбуждая опиатные рецепторы, снижает моторику, тормозит дефекацию. Через ГЭБ проникает мало, опасность пристрастия и центральных эффектов невелика. Разумеется, при поносе за счет инфекции основное действие должно быть направлено на ее ликвидацию. Лоперамид, задерживая дефекацию, может усилить интоксикацию. На фоне распространенного неспецифического язвенного колита и болезни Крона он повышает опасность кишечной непроходимости.
- спазмолитики (М-холинолитики и «миотропные»). При их назначении следует учитывать, что М-холинолитики (например, *гиосцин* — бускопан) на рецепторы кишечника действуют в 3-10 раз слабее, чем на желудок. Поэтому предпочтение отдают «миотропным» спазмолитикам. Традиционно применяют *папаверин* и более мощный *дротаверин* (но-шпа, в том числе форма «форте»). В механизме действия играет роль антикальциевые влияния и блокада фосфодиэстеразы-IV. Более новые препараты с влиянием на натриевые каналы гладкомышечных клеток — *мебеверин* (дюспалатин), *алверин*. Все спазмолитики являются препаратами первого ряда при «синдроме раздраженной толстой кишки», считающимся причиной 70% обращений к гастроэнтерологу и проявляющимся спастиче-

скими болями по ходу кишечника, а также безболевым поносом, чередующимся с запорами.

Для успешного лечения поноса больные не должны принимать препараты кофеина, магнийсодержащие средства, а также продукты, содержащие углеводы (молочные, шоколад, фрукты и фруктовые соки, сахар). «Репаранты» — метилурацил, солкосерил (актовегин) в мировой практике используются ограниченно, как и «вяжущие» растения — черника, клюква, малина, тмин, ольха, земляника,

При метеоризме, часто сопутствующем кишечной патологии, наряду с дистой (уменьшить количество клетчатки), помимо традиционного активированного угля (способного снижать как газообразование, так и всасывание компонентов пищи), используют препараты на основе кремниевых масел — симетикон (эспумизан) и диметикон, которые ослабляют поверхностное натяжение пузырьков газа в кишечнике. Эти препараты облегчают качественное рентгеновское и УЗИ-исследование органов брюшной полости. Удобнее угля они и тем, что не снижают всасывание витаминов в кишечнике, пригодны для пациентов любого возраста, но, разумеется, намного дороже.

Частой проблемой больных, и не только пожилого возраста, являются запоры, нередко требующие применения слабительных средств. Запором считается отсутствие стула в течение 2 дней с затруднениями дефекации. До использования слабительных целесообразно изменить диету (добавить клетчатку, пищевые волокна, учитывая, что время прохождения по кишечнику обратно пропорционально массе кала), по возможности исключить препараты, тормозящие функцию кишечника: кодеин, седативные, диуретики, холинолитики, ганглиоблокаторы, антидепрессанты, пероральные контрацептивы. Нужно учесть, что запоры нередко возникают у больных диабетом, язвенной болезнью, склеродермией, на фоне гинекологической патологии и т. д. — следует лечить основное заболевание. В частности, в случае стойкого запора важно исключить органическое поражение кишечника и области анального сфинктера.

Наименее токсична группа слабительных — «кишечных наполнителей» — веществ, набухающих в кишечнике и механически раздражающих его стенки, что усиливает моторику. Распространены *отруби*, *агар-агар*, *морская капуста* (препарат из нее — ламинарид), семя подорожника, льняное семя. С них целесообразно начать лечение, в частности, больных с синдромом раздраженной толстой кишки.

Мягким и в то же время четким действием обладают осмотические препараты *лактолоза*, *сорбитол*, *макрогол* (форлакс, фортранс — полиэтиленгликоль). При их недостаточной эффективности возникает необходимость применения слабительных растительного происхождения (лист сенны, кора крушины, регулакс). Первичный эффект всех этих препаратов — торможение моторики, всасывания, ведущее к переполнению кишечника с вторичным усилением перистальтики и послабляющим действием.

Определенную роль играет стимуляция ими выработки простагландинов. При злоупотреблении группой растительных слабительных могут возникнуть аллергические реакции, лекарственная диарея, нарушения всасывания, анальный зуд. Наиболее опасным считается нарушение функционирования нервных сплетений кишечника, сопровождающееся ослаблением перистальтики, явлениями меланоза (последний, правда, после отмены слабительных постепенно исчезает). Кишечник превращается в инертную трубку (примерно у 1/3 больных). Запоры при этом чередуются с поносами, возникают воспалительные и атрофические изменения. Считается, что через 10 лет использования этих слабительных их эффект составляет лишь 10% от исходного. Синтетические слабительные (*бисакодил*, *гутталакс*) применяются более ограниченно, а *фенолфталеин* утратил свое значение.

Из слабительных масел преимущество отдается нейтральному **вазелиновому**, используемому также как антидот при отравлении жирорастворимыми ядами. Применяют также *глицерин* и слабительные свечи, выделяющие углекислоту («контактные» слабительные — *лецикарбон*) — могут оказаться полезными в качестве вспомогательных ректальных средств опорожнения кишечника, особенно при обструктивных запорах. Показаны при трещинах в области анального сфинктера, геморрое, заболеваниях сердца, беременности, старческом возрасте, то есть состояниях, когда нежелательно излишнее напряжение при дефекации. Их можно применять и в комбинации с антрахинонами или бисакодилом. При послеоперационной задержке стула в качестве прокинетики используют антихолинэстеразные средства (*прозерин*, *галантамин*). При спастическом колите показаны препараты красавки.

Мощные слабительные (солевые, касторовое масло) сейчас используются ограниченно, чаще при отравлениях или атонии толстой кишки. Препараты, содержащие магний, опасны при сниженной функции почек («магниевый наркоз»). Избыточная потеря натрия с жидким стулом может вести к вторичному альдостеронизму, а потеря калия — к гипокалиемии.

«Кишечная» симптоматика является ведущей при *болезни Крона* (трансмуральное воспаление стенки кишечника, обычно подвздошной и толстой кишки) и *неспецифическом язвенном колите* (поверхностное воспаление в пределах слизистой нижнего отдела толстой и прямой кишки) — считающихся вариантами проявления аутоиммунной патологии. Традиционно, помимо ГКС — *преднизолона*, *будесонида* — форма для перорального приема, **гидрокортизона** (внутрь, реже парентерально или в клизмах, короткими курсами, длительная терапия нежелательна), при этом используют салазосодержащие сульфаниламиды (в основном — *сульфасалазин*) — ранее основными считались их антибактериальные свойства, в настоящее время — иммуносупрессивное действие салицилата. Сульфаниламидный компонент связывают с такими побочными эффектами, как лейко- и тромбоцитопения, нарушения сперматогенеза, аллергия, диспепсические

расстройства. Получили распространение препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), свободные от сульфаниламидов. Их покрывают специальными оболочками, чтоб расщепление проходило именно в толстом кишечнике (при pH 6-7). Чаще используется *месалазин* (асакол, роваза) — можно в клизме или в свечах, безопасен у беременных, но у некоторых больных проявил нефротоксичность (интерстициальный нефрит). Другие побочные эффекты 5-АСК — анорексия, тошнота, головная боль. *Олсалазин* (дипентум) представляет 2 молекулы 5-АСК, диссоциирующие в толстом кишечнике. *Бесалазид* — неабсорбируемый полимер 5-АСК. Используются в дозе 2-4 г в сутки. В отличие от сульфасалазина, препараты снижают в кишечнике содержание интерлейкинов. **При высокой активности процесса монотерапия бесполезна — нужно комбинировать с ГКС.**

При болезни Крона и неспецифическом язвенном колите применяются и другие иммунодепрессанты (азатиоприн, меркаптопурин, циклоспорин). В последние годы применяют «биологические» препараты — *инфликсимаб* (ремикейд — см. лекцию по противоревматическим препаратам) и его аналоги.

Таким образом, среди препаратов, используемых для коррекции функций ЖКТ, лишь часть соответствует критериям доказательной медицины. На них в первую очередь и следует ориентироваться.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Приема каких препаратов следует избегать больному ГЭРБ?
2. Назовите 4 препарата, которые могут улучшить состояние больного ГЭРБ.
3. Назовите 3 группы противорвотных препаратов.
4. Назовите 2 варианта «тройной терапии» неосложненной язвы ДПК и 1 — «квадротерапии».
5. Есть ли кардинальная разница в эффективности различных ИПП?
6. Назовите 3 причины эффективности цитрата висмута.
7. Что представляет собой пилорид? В какой ситуации используют?
8. Почему H₂-блокаторы «вытесняются» из практики ИПП?
9. Назовите группу лекарств и вредную привычку, снижающие эффективность любых противоязвенных средств.
10. В какой ситуации при ЯБ возможно применение препаратов атропина?
11. Какой антацидный препарат занимает место в схемах эрадикации?
12. Когда в гастроэнтерологии используют препараты простагландинов?
13. Назовите 3 препарата, которые имеет смысл вводить при печеночной энцефалопатии.
14. Какая вредная привычка повышает риск лекарственной гепатотоксичности?
15. Назовите «золотой стандарт» лечения ХВГС.
16. Перечислите 4 позитивных эффекта урсодезоксихолевой кислоты.

17. Назовите 3 первоочередных лекарственных препарата, которыми можно помочь больному циррозом печени с асцитом.
18. Перечислите 4 группы препаратов, «традиционное» применение которых при патологии ПТ не основано на данных доказательной медицины.
19. Назовите группу препаратов с доказанным эффектом снижения летальности больных панкреонекрозом.
20. Целесообразно ли профилактическое использование препаратов панкреатических ферментов?
21. Назовите основной антибиотик при «диарее путешественников».
22. Ваша фармакотерапевтическая тактика при нечастом жидком стуле у взрослого?
23. Выберите слабительное средство для пожилого больного с высокой АГ.
24. Выберите препарат для купирования послеоперационной атонии кишечника.
25. Назовите 3 препарата для лечения НЯК.

Примеры форм выпуска и доз основных препаратов при патологии ЖКТ

Препарат	Лекарственная форма	Дозы
Прокинетики		
Домперидон (мотилиум)	Табл. в обол. — 10 мг, сусп. оральная (флак.) — 1 мг/мл	Внутрь взрослым 10-20 мг за 15-20 мин до еды 3 раза/сут и перед сном, детям — по 200-400 мкг/кг каждые 4-8 ч
Итоприд (ганатон)		Внутрь 50-100 мг 3 р в сутки
Метоклопрамид (церукал)	Таб. — 10 мг, р-р д/ин. (амп.) — 10 мг 2 мл	Внутрь взрослым по 5-10 мг 3 раза/сут до еды В/м по 2 мл Детям — 50% дозы взрослых
Ингибиторы протонной помпы		
Омепразол (лосек)	Капс. — 10 и 20 мг Таб в обол. — 10, 20 и 40 мг Пор. лиоф. д/приг. р-ра д/инф. — 40 мг	Внутрь по 20-40 мг в 1-2 приема В/в 40 мг на 100 мл 0,95 физ. р-ра) или 5% глюкозы
Рабепразол (париет)	Табл. в обол. — 10 и 20 мг	Внутрь 20 мг/сут в 1 прием
Эзомепразол (нексиум)	Таб. в обол. 20 и 40 мг. Пор. лиоф. д/приг. р-ра д/инф. — 40 мг	Внутрь 20-40 мг в сутки в 1 прием, в/в 40 мг
Блокаторы H₂-рецепторов		

Ранитидин (зантак)	Табл. в обол. и табл. шипучие — 150 и 300 мг Р-р д/ин. (амп.) — 50 мг/2 мл	Внутрь — 300 мг в 1-2 приема, для детей — 1,25-2,5 мг/кг в 1-2 приема В/м, в/в (струйно — не менее 2 мин, кап. — 15-20 мин) — 50 мг каждые 6-8 ч, детям — в/в (кап. — 15-20 мин) — 0,75-1,5 мг/кг
Препарат	Лекарственная форма	Дозы
Ранитидил- висмута нитрат (пилорид)	Таб. в обол. — 0,4 г	Внутрь по 0,4 г 2 раза/сут 7-10 дней в сочетании с 2 антибиотиками. После окончания эрадикационного курса — монотерапия 2-4 нед
Фамотидин (квamatел)	Таб. в обол. — 20 и 40 мг Пор. лиоф. д/приг. р-ра д/ин. — 20 мг	Внутрь 40 мг в 1-2 приема, детям — 1-2 мг/кг в 1-2 приема В/в стр. и кап. (15-20 мин) — по 20 мг каждые 12 ч, детям — по 1-2 мг/кг каждые 12 ч
<i>Препараты коллоидного висмута или алюминия</i>		
Висмута трикалия дицитрат (де-нол)	Таб. 120 мг	Внутрь по 120 мг 3 раза/сут, 4-й раз через 2 ч после еды перед сном или 240 мг за 1 ч до еды утром и по 480 мг вечером через 2 ч после еды
Сукральфат (вептер)	Таб. — 0,5 г	Внутрь 1 г за 30-60 мин до еды 3 раза/сут, 4-й раз через 2 ч после еды перед сном до 6-12 нед
<i>Антациды</i>		
Маалокс	Таб. жеват., сусп. для приема внутрь — 15 мл, сусп. для приема внутрь (флак.)	Внутрь 15 мл сусп. или 1-2 табл. через 1,5-2 ч после еды и перед сном — 250 мл
<i>Синтетические аналоги ППЕ₁</i>		
Мизопростол (сайтотек)	Таб. — 200 мкг	Внутрь 200 мкг 4 раза/сут 1-2 табл. на ночь
<i>Гепатопротекторы</i>		
Адеметионин (гептрал)	Таб. в обол. — 400 мг Лиоф. пор. д/приг. р-ра д/ин. — 400 мг	В/в медленно по 0,8 г/сут 1 раз/сут до 14 дней, затем внутрь — 0,8 г 2 раза/сут — 14-28 дней
Эссенциале Н	Р-р для в/в ин. (амп.) — 250 мг 5 мл Капс. форте — 300 мг	Начинают с комбинации парентерального и перорального введения — в/в кап. — 5-10 мл на 5% р-ре глюкозы 1 раз/сут, по мере улуч. сост. — переход на прием внутрь — 1-2 капс. 3 раза/сут
Урсодезоксиок- си-холевая кислота (урсофальк, урсосан)	Капс., сусп. 0,25 г	Внутрь перед сном 15 мг/кг/сут от 3 мес до 2-3 лет
<i>Препараты пищеварительных ферментов</i>		

Панкреатин (мезим форте 10 000)	Таб. в обол., капс.	Внутрь 1-2 табл. во время еды
Креон 10 000	Микросферы кишечнорастворимые в капс. — 150 мг	Внутрь по 1 капс. 3-4 раза/сут до еды, макс. — 6-12 капс. /сут
Препарат	Лекарственная форма	Дозы
Панцитрат	Капс. — 10 000 и 25 000 ЕД	Внутрь по 2-4 капс. 3 раза/сут во время еды

Препараты аминокислотной кислоты

Месалазин (пентаса)	Таб. с замедл. высвобожд. — 0,5 г, супп. — 1 г	Внутрь после еды, запивая большим количеством воды, по 0,5 г 3 раза/сут (при острой атаке до 3-4 г/сут) 8 нед, ректально — 0,5 г 3 раза/сут

Спазмолитические средства

Гиосцина бутилбромид (бускопан)	Драже, супп. 10 мг	Внутрь, ректально по 10 мг 3 раза/сут
Дротаверин гидрохлорид (но-шпа)	Таб. — 40 мг Р-р д/ин. (амп.) — 20 мг/1 мл, 2 мл	Внутрь по 40-80 мг 3 раза/сут или в/м 2-4 мл 1-3 раза/сут В/в медленно — 2-4 мл Детям до 6 лет — макс. суточная доза — 120 мг, от 6 до 12 лет — макс. суточная доза — 200 мг
Мебеверин (дюспалатин)	Капс. — 200 мг	По 1 капс 3-4 р в сутки до еды

Антидиарейные средства

Лактулоза (дюфалак)	Пор. для приема внутри — 10 г (пакеты) и 150, 200, 350 и 700 г (флак.), сироп — 200, 500 и 1000 мл	Внутрь взрослым 15-45 мл/сут, макс. — 90-190 мл/сут в 2-3 приема Детям старше 1 года — 5-15 мл/сут, младше 1 года — 5 мл/сут (можно за 1 прием)
Лоперамид (имодиум)	Капс. — 2 мг, Таб. линг. — 2 мг	Внутрь взрослым начальная доза — 4 мг, последующая — 2 мг после каждого акта дефекации, макс. — 16 мг/сут При хронической диарее — 4 мг/сут
Сеннозиды А + В (сенна)	Таб. — 7,5 мг	Внутрь взрослым — 2-4 табл. на ночь, детям старше 6 лет —

КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТЫ

- При рефлюкс-эзофагите следует избегать назначения следующих препаратов, кроме:
 - ББ;
 - БКК;
 - теофиллина;
 - H₂-блокаторов;
 - любой из этих групп.
- Для терапии гипосекреторных гастритов имеет смысл:

- а) регулярное введение гистамина;
 - б) регулярное введение пентагастрина;
 - в) заместительная терапия;
 - г) введение М-холинолитиков;
 - д) все эти варианты равноценны.
3. Неселективные М-холинолитики при ЯБ используют для:
- а) предотвращения рецидивов;
 - б) начального купирования болевого синдрома;
 - в) увеличения эффекта блокаторов протонной помпы;
 - г) все это имеет значение.
4. Наиболее принятое время назначения H_2 -блокаторов:
- а) утром;
 - б) на ночь;
 - в) равные дозы на протяжении дня;
 - г) все варианты равнозначны.
5. Препарат пилорид это:
- а) фамотидин + омепразол;
 - б) ранитидин + платифиллин;
 - в) ранитидин+висмута цитрат;
 - г) ранитидин+рабепразол;
 - д) все ответы неверны.
6. Современная тактика применения омепразола при ЯБ:
- а) у всех больных на начальном этапе;
 - б) при неэффективности H_2 -блокаторов;
 - в) только при наличии факторов риска;
 - г) при неэффективности М-холинолитиков;
 - д) верного ответа нет.
7. Компоненты действия висмута цитрата:
- а) образование защитной пленки;
 - б) повышение секреции защитной слизи;
 - в) снижение активности пепсина;
 - г) антихеликобактерная активность;
 - д) а, б, г.
8. Предпочтительный макролид в схемах эрадикации:
- а) мидекамицин;
 - б) кларитромицин;
 - в) джозамицин;
 - г) эритромицин;
 - д) все равноценны.
9. Обязательный компонент эрадикационных схем:
- а) фамотидин;
 - б) омепразол;
 - в) тетрациклин;
 - г) метронидазол;

- д) все необязательны.
10. Мизопростол клинически эффективен при:
- а) медиастрастных язвах;
 - б) рецидивирующей язве ДПК;
 - в) эрозиях от НПВС;
 - г) каллезных язвах;
 - д) верного ответа нет.
11. Гепатопротекторы в основном используют при:
- а) вирусных гепатитах;
 - б) портальном циррозе;
 - в) алкогольных и токсических гепатитах;
 - г) печеночной энцефалопатии;
 - д) при любом из вариантов.
12. Основной диуретик при отеках на фоне цирроза печени:
- а) гипотазид;
 - б) индапамид;
 - в) спиронолактон;
 - г) ацетазоламид (диакарб);
 - д) верного ответа нет.
13. Риск от фуросемида при портальном циррозе связан с:
- а) избыточно мощным эффектом;
 - б) риском гиперкалиемии;
 - в) риском гиперкальциемии;
 - г) риском гиповолемии;
 - д) верного ответа нет.
14. Отметьте препараты, которые при запорах лучше избегать:
- а) оральные контрацептивы;
 - б) опиаты;
 - в) антидепрессанты;
 - г) холинолитики;
 - д) все упомянутое.
15. Антибиотиками выбора при диарее неясной этиологии сейчас считают:
- а) нитрофураны;
 - б) оксихинолоны;
 - в) фторхинолоны;
 - г) тетрациклины;
 - д) все они равноценны.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ НЕКОТОРЫХ ГРУПП СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЦНС

В данном разделе рассматриваются отдельные группы средств, влияющие на ЦНС, наиболее широко используемые врачами общей практики, а также (конспективно) противоэпилептические и противопаркинсонные средства, применяемые в основном неврологами, но у весьма широкого круга пациентов.

Принципиально функциональное состояние ЦНС можно изменить либо **вмешиваясь в медиаторный обмен**, либо **изменяя кровообращение**, а в связи с этим — метаболизм, трофику мозговой ткани. Некоторые препараты влияют на ЦНС обоими способами. Большинство препаратов все же влияют на **медиаторы ЦНС (или рецепторы к ним)**, причем как на медиаторы релейных (или проксимальных) нейронов, передающих информацию на большие расстояния: *глутамат* (рецепторы к нему тесно связаны с кальциевыми каналами) и *аспартат* — кислые «возбуждающие» аминокислоты, так и на медиаторы вставочных, чаще тормозных нейронов — нейтральные аминокислоты *глицин*, *ГАМК* — интересно, что их выделение тормозит, в частности, токсин возбудителя столбняка. Важным объектом действия препаратов, влияющих на ЦНС, являются и диффузные нейрональные системы (медиаторы — моноамины типа норадреналина, дофамина, серотонина), ведающие такими процессами как сон, бодрствование, эмоциональное состояние. Наконец, с центральными холинергическими нейронами (как М-, так и Н-типа) связаны не только двигательные акты, но и процессы памяти — с последними связывают и активность рецепторов к N-метил-D-аспартату (NMDA).

Седативные средства: *бромиды* в настоящее время используются ограниченно, учитывая нежелательность возникновения бромизма с явлениями общей (избыточное угнетение ЦНС) либо местной (раздражение на путях выведения) симптоматики. Из лекарств других групп для получения седативного эффекта нередко использовали *антигистаминные* препараты I поколения, малые дозы *снотворных* средств. Всем им, однако, свойственны дополнительные нежелательные эффекты, что ограничивает их применение в современных условиях. В нашей стране по-прежнему используются вытяжки из растений, обладающих седативными свойствами (*валериана*, *пустырник*, *пеленник*, *пассифлора* и др.). Действующее начало, механизм их действия, как правило, остаются невыясненными.

Из частей этих растений готовят настои, отвары, принимаемые обычно столовыми ложками 3—4 раза в день. Главное преимущество — невысокие стоимость и токсичность, но и эффективность обычно невелика. В строгих контролируемых клинических испытаниях эти препараты не изучались.

Транквилизаторы значительно более эффективны в сравнении с седативными препаратами. Они **уменьшают негативные эмоции**, в частности, беспокойство — *anxious* (вариант названия группы — *анксиолитики*). Главный

объект воздействия — нейроны лимбической системы, где располагаются эмоциональные центры (хотя влияют и на другие области мозга).

Считаются **основными средствами фармакологического влияния при так называемых «пограничных состояниях»** (неврозах), проявлениями которых могут быть беспокойство, страхи, навязчивые идеи, истерические сдвиги, расстройства, связанные с посттравматическим синдромом. Имеются предположения, что склонность к неврозам определяется патологией голубого ядра в подкорковом отделе головного мозга. Примерами распространенных вариантов невротических проявлений могут служить фобии (агорафобия — страх перед открытым пространством, толпой, клаустрофобия — боязнь закрытых помещений, акрофобия — боязнь высоты), невроз навязчивых состояний, ипохондрические неврозы и др., отражающие по сути дела, недостаточную адаптацию больных к окружающей среде и действительности.

Имеется несколько групп транквилизаторов, но основная группа — **бензодиазепины (Б)**.

Связываясь с **рецептором ГАМК_A в хлорном канале** (одной из важнейших систем, реагирующих на многие лекарственные препараты), Б облегчают тормозной эффект ГАМК, связанный с повышением тормозного постсинаптического потенциала и гиперполяризацией мембраны за счет повышения в клетке содержания хлора. (При этом Б повышают частоту, а барбитураты, действующие здесь же — длительность открытия хлорных каналов). Кроме того, Б улучшают переносимость гипоксии нейронами ЦНС.

В принципе анксиолитики группы Б действуют сходно, отличаясь друг от друга длительностью, мощностью, а также некоторыми деталями использования.

Типичным представителем Б **длительного действия** является *диазепам* — Д (седуксен, реланиум и т. д.), широко применяемый в отечественной клинической практике. Это мощный препарат — **по седативному эффекту близок к нейролептикам**, может снять возбуждение у психобольного (хотя в целом в этом отношении нейролептикам уступает). Длительность действия варьирует ($T_{1/2}$ — 20–90 ч), отсюда — индивидуальный подбор дозы, ритма введения. Фармакокинетика Д меняется в зависимости от *уровня альбумина* в крови, так как степень его связи с белком очень высока и даже небольшая гипоальбуминемия существенно повышает долю свободной фракции препарата, легко проникающей в ткани и оказывающей мощный эффект. Учитывая снижение уровня альбумина у детей и пожилых, можно предсказать (и клинически это подтверждается) более выраженный эффект Д у них. С другой стороны, введение на фоне переливания плазмы или альбумина, очевидно, ослабит его эффект.

Эффект Д зависит и от пути введения. Внутривенный, естественно, наиболее надежен; препарат хорошо всасывается и очень быстро действует также при внутреннем и сублингвальном введении (последнее можно

использовать при рвоте); при внутримышечном введении всасывается неравномерно, часто — слабо, не обеспечивая терапевтической концентрации (правда, это зависит от фирмы-производителя).

У большинства больных при дозе порядка 10 и более мг в сутки анксиолитическое действие сопровождается угнетающим, снотворным эффектом (такую дозу целесообразнее давать на ночь). Несмотря на мощное седативное действие (эффективен при панических реакциях), антипсихотическим эффектом не обладает. Вместе с тем может снимать бред, галлюцинации после кетаминowego наркоза (используется при «тотальной» анестезии в хирургии). Может оказать эффект при реактивной депрессии (см. далее), «отделяя» больного от причины переживаний. При эндогенной депрессии, как и другие Б, может усилить симптоматику, не провоцируя, однако, суицидных попыток. Снотворный эффект, вызываемый Д (как и большинством Б), более благоприятен, чем у барбитуратов (меньше нарушения фазы «быстрого сна» с последующим рикошетом).

Курс лечения — от **нескольких дней** или недель (обычно) до нескольких месяцев (очень редко и нежелательно). При непрерывном использовании со второго месяца дозу приходится повышать примерно в 2 раза, т. к. эффект ослабевает. Можно перевести на препарат другой группы, но при этом отмена проводится постепенно (см. синдром отмены). При подборе дозы руководствуются принципом «минимальной достаточности».

К наиболее важным дополнительным эффектам относятся: **гипотензивный** — возможно применять при симпатoadреналовых кризах (криз с быстрым повышением систолического АД, связанным, видимо, с избытком адреналина при стрессах) и **противосудорожный** — это один из **наиболее надежных препаратов**, в частности, в детской практике (в/в 0,15–0,2 мг/кг). Вводят в вену со скоростью 5 мг/мин. Б обладают также противорвотным действием, снижают головокружение — в последнем случае их нередко комбинируют с блокатором H_3 -рецепторов бетагистинном (бетасерк).

Нежелательные явления выявляемые у Д, в большей или меньшей мере свойственны всем Б.

Являясь индуктором ферментов системы цитохрома P450, может усилить расщепление других лекарств, в том числе — контрацептивов. Оказывает выраженное **миорелаксирующее действие** (с которым, видимо, связан и противосудорожный эффект); может вызвать атонию мочевого пузыря, сфинктера заднего прохода (с дефекацией), особенно у пожилых, тяжелобольных. Может вызвать затруднения в усвоении нового материала и сохранении в памяти событий, происшедших после приема препарата (**антероградная амнезия**). Правда, это свойство Б в хирургии используют, чтобы «стереть» негативные переживания при операциях. Повышает аппетит, что чаще нежелательно. Может вызвать лейкопению, у пожилых — делириозный синдром, у молодых (нечасто) — сексуальные и менструальные нарушения. У больных с синдромом бронхиальной обструкции может снизить возбудимость дыхательного центра, что маскирует гипоксию.

В анестезиологии иногда вызывает задержку послеоперационного пробуждения. Антагонист в этой ситуации — препарат *флумазенил* (анисксат, ромазикон — 0,1% раствор в ампулах по 5-10 мл) — имидазобенз-диазепин — до 10 мг (противопоказан при комплексном отравлении Б и трициклическими антидепрессантами, а также у эпилептиков из-за опасности судорог), он же применяется при печеночной энцефалопатии, протекающей с повышенной активностью ГАМК рецепторов (см. выше). Время действия флумазенила короче, чем у большинства Б, поэтому могут потребоваться повторные инъекции. У некоторых больных он ухудшает показатели мозгового кровообращения, у больных с зависимостью от Б может вызвать тяжелый абстинентный синдром, характер влияния на дыхание непредсказуем.

Как психотропный препарат Д и другие Б без крайней необходимости не назначают детям!

При назначении в конце беременности (как противосудорожное средство при гестозе 2 половины беременности) Д может вызвать у новорожденного 2 типа осложнений: **синдром «вялого младенца»** с низкими показателями по шкале Апгар и **синдром «отмены»** — беспокойство, замедленное развитие, иногда — судороги. Отставание в развитии, нарушение психологического статуса может сохраняться до полугода.

У взрослых Д и другие Б также вызывают **психическую и в меньшей мере физическую зависимость** (последняя, однако, при длительном приеме больших доз может быть весьма выраженной), при резкой отмене — **синдром воздержания**: нервозность, бессонница, раздражительность, боли в мышцах, галлюцинации, тремор, нарушения памяти, судороги. Риск развития синдрома отмены зависит от продолжительности применения, величины дозы (обычно — выше 50 мг Д в сутки); он повышен, если прием Б сочетают с употреблением этанола, «уличных» психоактивных препаратов, барбитуратов, антидепрессантов, более выражен при приеме Б короткого действия (лоразепам). Длительное назначение Б должно быть обусловлено строгими показаниями. Для смягчения синдрома отмены можно назначить *карбамазепин* (финлепсин) либо *β-блокаторы*. Последние сами оказывают успокаивающее действие, снимают упомянутый синдром страха. Д **противопоказан при миастении, глаукоме, тяжелых поражениях почек и печени**, а также, в связи с гепатотропным действием, при **порфирии** (нарушениях порфиринового обмена за счет недостаточности ферментов печени). На фоне его приема может возрастать токсичность сердечных гликозидов.

Хлордиазепоксид (элениум, хлосепид) является также препаратом длительного действия, но эффект существенно короче, чем у Д и наступает медленнее. По мощности он также слабее (в 2 раза). Имеет значительно более широкий диапазон доз (используют от 15 до 1000 мг в сутки, чаще — от 30 до 100 мг). Противосудорожное, миорелаксантное действие также слабее, чем у Д.

Темазепам (сигнопам) — метаболит Д, по фармакологическим свойствам сходен с хлордиазепоксидом, но эффект наступает еще медленнее. Главная особенность — невысокая токсичность (хотя при беременности, глаукоме тоже противопоказан). Наряду с триазолом и нитразепамом иногда используют как снотворное. Обычные дозы — 10-20 мг (1-2 таблетки) в день.

Нитразепам (радедорм) более известен как снотворное, хотя оказывает и седативный эффект. Структуру сна нарушает незначительно. (Напомним, что «медленный» сон особенно важен для восстановления организма, а «быстрый» способствует закреплению информации). Несмотря на длительный период полувыведения, утренней сонливости не дает, так как хорошо депонируется в жировой ткани. При повышении дозы (с 5 до 20 мг) проявляет умеренные противоэпилептические свойства (при малых припадках). Малотоксичен, но в больших дозах может снижать бронхиальную проходимость.

Как уже упоминалось, снотворным эффектом обладают все Б (кроме «дневных») — принципиально он близок седативному, но подавление ЦНС глубже. Кроме нитразепама, применяют триазолом, темазепам, *эстазол* (ново-пассит). К современным снотворным относят *зопиклон* (имован, пиклодорм — таблетки 7,5 мг) — препарат оригинального строения (циклопиррол), обладающий высоким сродством к ГАМК_A-рецепторам, который в еще меньшей степени нарушает структуру сна и особенно *зол-идем* (ивадал, санвал — таблетки по 10 мг) — имидазопиридин, действие короче, поэтому нет дневной сонливости, меньше влияет на когнитивные функции. Еще менее токсичен, по ряду данных *залеплон*, селективно действующий на γ -_A-рецепторы ГАМК-комплекса. Барбитураты как снотворные свою клиническую роль практически утратили. Длительность применения снотворных должна быть ограничена несколькими днями, следует создать условия, способствующие засыпанию без лекарств (тишина, темнота, прогулки перед сном, молоко на ночь).

Б среднего и короткого действия не образуют, как правило, длительно действующих метаболитов.

Оксазепам (тазепам, нозепам) — также метаболит Д, применяется достаточно широко. $T_{1/2}$ — от 5 до 24 часов (поэтому важна индивидуализация дозирования!). По скорости наступления эффекта близок к темазепаму. Анксиолитическое и мягкое седативное средство (без возбуждения, но и без гиперседации). При увеличении дозы оказывает снотворный эффект. Особенности: незначительная степень микросомального метаболизма (отсутствует влияние индукторов и ингибиторов ферментов на фармакокинетику), ускоренное разрушение на фоне гипертиреоза, низкая токсичность. В сутки вводят 30-90 мг (обычно в 3 приема).

Феназепам (это торговое название, поскольку МНН — бромдигидрохлорфенилбензодиазепин реально непроизносимо) — отечественный препарат, широко применяется в клинике. Анксиолитическое и седативное

действие короче, но мощнее, чем у Д. Несколько более токсичен, чем другие Б, в частности, для паренхиматозных органов, чаще вызывает головокружения, расстройства координации. Обычные дозы — 1-1,5 мг, при неэффективности (редко) — до 5 мг.

Лоразепам (тавор, лорафен) в России стал применяться позднее других Б. $T_{1/2}$ — от 10 до 20 часов, мощнее Д, хотя эффект наступает медленнее, так как хуже проникает в ЦНС; мало разрушается ферментами печени. В отличие от Д, хорошо всасывается и действует при внутримышечном введении, в том числе как противосудорожный препарат. Общая доза — 2,5 мг в день (обычно — в 1 прием). К нему легче возникает пристрастие, чем к другим Б. Иногда используют в анестезиологии для премедикации, хотя более распространен при этом *мидазолам* — Б сверхкороткого действия, дающий мощный седативный эффект. Последний применяют при вводимом наркозе в хирургии, дает противосудорожное, миорелаксантное действие. $T_{1/2}$ — 2-4 часа. При почечной недостаточности эффект пролонгируется. Как снотворное мидазолам не рекомендуется.

Позднее в России стали применять *альпрозолам* (ксанакс): эффективнее других Б при панических состояниях и агорафобии, однако у детей не рекомендуется; *триазолам* — быстро всасывается, относительно коротко действует. Сочетает анксиолитическое и снотворное действие (в США — наиболее часто применяемый снотворный препарат); депрессогенные свойства выражены сильнее, чем у других препаратов. Выражен синдром отмены

К «дневным» Б относят *медазепам* (мезапам, рудотель) и *тофизепам* (грандаксин). Оба препарата не обладают снотворным эффектом, не дают миорелаксации, а тофизепам обладает даже стимулирующим действием. Однако водителям, верхолазам они не рекомендуются, т. к. **понижают чувство опасности, причем люди обычно не осознают, что их состояние далеко от нормы, особенно на фоне приема алкоголя.** Стандартная доза медазепама — 15-30 мг в день (1,5-3 таблетки), тофизепама — 50-150 мг (1-3 таблетки).

Обычная длительность назначения большинства Б — до 2 недель. Начинают лечение с невысоких доз (эквивалентных 5 мг Д), дозу при необходимости наращивают после достижения стационарной концентрации (через 4-5 периодов полувыведения). Пожилым вводят половинные дозы. Все Б потенцируют действие алкоголя. **Суммируя, можно выделить относительно мощные Б (дiazepam — длительно, феназепам, альпрозолам — средне-, лоразепам — короткодействующий) и более слабые (хлордиазепоксид, медазепам — длительно, оксазепам — короткодействующий).**

Обычные жизненные сложности не требуют назначения Б: длительное их применение, помимо возникновения пристрастия, может оказать «десоциализирующее» действие, т. к. обеспокоенность, порожденная чувством ответственности, является нормой. **Большинство больных принимают Б в меньших дозах, чем им назначил врач и нередко самостоятельно прекращают прием.** При реакциях горя предпочтительны седативные препараты.

Транквилизаторы других групп используются реже. *Буспирон* — частичный агонист 5-HT_{1A} -рецепторов (которые, как и 5-HT_{2A} -рецепторы, действуют на калиевые каналы), вмешивающийся в серотониновый обмен мозга. Является почти чистым анксиолитиком без седативного, снотворного эффекта; в обычных дозах, не нарушает память, внимание, нет зависимости, синдрома отмены, депрессогенного эффекта. Несколько слабее *Б*, начальные дозы 5–10 мг, затем их можно повышать (не более 40 мг в сутки). Противосудорожный эффект нестабилен. Препарат может повышать уровень пролактина со стандартными последствиями (снижение потенции). Действие развивается медленно (в течение недели), поэтому в острых случаях не показан, при переходе с *Б* на буспирон их отменяют постепенно. Не усиливает торможение ЦНС, вызванное другими препаратами. Отечественный препарат *беметил* сочетает анксиолитическое и психостимулирующее действие, *афобазол* используют при тревожных расстройствах — малотоксичен. Получен новый перспективный класс транквилизаторов, реагирующих с рецепторами ГАМК — имидазопирины (*альпидем*): у них более селективный анксиолитический эффект, не нарушают когнитивную функцию, не дают миорелаксации, амнезии, синдрома отмены.

В общеклинической практике примерно с той же целью, что и транквилизаторы, лишь при их неэффективности, иногда могут использоваться мягко действующие малые нейролептики (НЛ). Мощные «большие» НЛ *аминазин*, *трифтазин*, *галоперидол* и др. обычно применяют в психиатрии (в настоящее время и там используются в основном менее токсичные «атипичные» нейролептики типа рisperидона, оланзопина).

Механизм психотропных эффектов НЛ связан с центральным антидофаминовым (D_2 -рецепторы) действием, большинство НЛ являются также адрено- и М-холинолитиками. Главное отличие малых НЛ от транквилизаторов — более широкий спектр действия. Они обладают реальным антипсихотическим (антигаллюцинаторным) эффектом, вмешиваются в медиаторный обмен как в ЦНС, так и на периферии, нормализуя вегетативную симптоматику, могут объективно улучшить состояние больных. Вместе с тем нередко переносятся хуже, т. к. не дают чувства субъективного комфорта.

Чаше используют производные фенотиазина, в частности, препарат *тиоридазин* (меллерил, сонатакс). Действуют в организме в основном его метаболиты. Обладает успокаивающим и одновременно — стимулирующим эффектом, не дает вялости, заторможенности. Используют при неврозах, депрессии, тревоге, резистентных к транквилизаторам, в том числе в педиатрии и гериатрии. Начальная доза у взрослых 50–100 мг, средняя — 400–800 мг в сутки. *Меллерил-ретард* вводят 1 раз в день. Для препарата менее характерны 2 наиболее частых побочных эффекта НЛ: экстрапирамидные расстройства, зависящие от антидофаминового действия и периферический холинолитический эффект (выражен весьма мягко).

В целом тиоридазин малотоксичен, но при длительном приеме больших доз (1500 мг/сутки) может вызвать ретинопатию, сексуальные дисфункции, удлинение интервала QT. Противорвотный эффект отсутствует. *Алимемазин* (терален) сходен с тиоридазином. У него достаточно широкий диапазон доз — от 10 до 400 мг в сутки (в среднем — 40–60 мг). Применяют при нарушениях сна, алкогольных психогенных нарушениях. «Мягкий» по действию препарат; малотоксичен, но иногда дает лейкопению — следует следить за кровью. Проявляет свойства холинолитика — опасен при глаукоме. *Метопролол* (френолон) — мощнее упомянутых ранее препаратов. Также сочетает седативный и стимулирующий эффекты, но последний проявляется только в малых дозах — 5–15 мг в сутки (максимальная доза — 75 мг). Более токсичен: начинают проявляться «аминазиновые» побочные эффекты: лейкопения, поражение печени (холестаз), холинолитическое действие и экстрапирамидные расстройства, характерные для «больших» нейролептиков. *Перициазин* (неулептил) — принципиально отличается отсутствием активирующего эффекта. Купирует злобность, агрессивность, является «социализирующим» препаратом. Оказывает четкий противорвотный эффект. Лечение начинают с 2–10 мг в сутки, доводят до 30–50 мг. Побочные эффекты — общие с другими фенотиазинами, но обычно слабо выражены; может усиливать меланхолию.

Все «малые» НЛ используются в настоящее время достаточно ограниченно, при этом целесообразнее подобрать дозу одного препарата, чем комбинировать их между собой. Все они опасны с ИМАО, при сочетании с барбитуратами и алкоголем усиливают угнетение ЦНС, могут провоцировать судороги и значительно снижать память. Эндокринные расстройства в целом не характерны.

К тимонейролептикам (нормализаторам настроения) относят *сульпирид* (эглонил, бетамакс). В дозах 150–400 мг проявляет и антидепрессивное действие. Переносимость хорошая. Основное показание — язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, т. к. анксиолитическое и активирующее действие сочетается с антисекреторным и противорвотным. Является (как и метоклопрамид) антидофаминовым препаратом, может повысить выделение пролактина (галакторея, гинекомастия, снижение потенции).

Упомянутые «большие» НЛ в общеклинической практике используют редко: *аминазин* — как противосудорожное, гипотензивное средство, *галоперидол* в сочетании с *верапамилом* — при некоторых формах заикания, *дроперидол* — для устранения икоты, резистентной к другим препаратам. *Левомепромазин* (тизерцин) — помимо гипотензивного действия, более выраженного, чем у аминазина, дает сильный обезболивающий эффект, может усилить действие анальгетиков (но в сочетании с опиатами может вызвать кому).

Достаточно часто врач широкого профиля встречает больных, получающих антидепрессанты (АНД). Имеются данные, что депрессией страдает

6% взрослого населения и 10–15% больных общетерапевтической сети. Кроме того, у ряда больных с признаками соматической патологии (сердце, легкие, ЖКТ) вегетативные проявления связаны с так называемой «соматизированной» депрессией и плохо поддаются лечению обычно применяемыми препаратами.

Классическая депрессия представляет лимбическо-диэнцефальную дисфункцию. Депрессивный синдром включает снижение настроения, хотя больной это часто скрывает, снижение самооценки, мотивы самообвинения, нерешительность, неспособность к концентрации, негативные ожидания, чувство беспомощности и безнадежности, навязчивые мысли о смерти и суициде. Другой вариант – апатия и отрешенность. В части случаев депрессивные больные являются пациентами психиатрической клиники.

АНД не являются безопасными препаратами. Поэтому при подозрении на депрессию как причину наблюдаемой симптоматики и решении вопроса об их назначении нужно прежде всего *удалить возможные «депресогенные» влияния*. Из лекарств такими могут оказаться *сердечные гликозиды (особенно у пожилых), ГКС, нейролептики-фенотиазины, Б, оральные контрацептивы, антихолинэстеразные, леводопа, клонидин, допегит, винкристин*. Реакцию тревоги с депрессивным компонентом могут провоцировать *никотин, психостимуляторы, атропин, резкая отмена Б*. До назначения «классических» АНД можно попытаться использовать «неспецифические» воздействия – аскорбиновую, фолиевую кислоты. Мягкими антидепрессивными свойствами обладают практически все растения – стимуляторы (*женьшень, заманиха, аралия, родиола, лимонник* и др). *Адеметионин* (гептрал) – наряду с гепатопротективными, проявляет и антидепрессивные свойства. Строгие доказательные данные антидепрессивного эффекта большинства этих средств, однако, отсутствуют.

Важную позитивную роль играет яркое освещение, при котором подавляется секреция мелатонина – депресогенного гормона эпифиза, вырабатываемого в темноте. Синтетический аналог мелатонина – *мелаксен* (таблетки по 3 мг) при введении на протяжении 2-4 недель проявляет снотворные и адаптогенные эффекты. Есть данные, что депрессия (как и болезнь Альцгеймера) реже возникает у курящих. При «ситуационных» (реактивных, экзогенных) депрессиях – более 60% всех случаев депрессий, являющихся, по сути, адекватной реакцией на неблагоприятную ситуацию – эффективны Б. Возможна их комбинация с АНД: АНД снимают бензодиазепиновый компонент депрессии, Б препятствуют суицидным попыткам связанным с «энергизирующим» воздействием АНД.

Влияние АНД связано в основном с 2 медиаторами: *норадреналином и серотонином*. Большинство используемых препаратов повышает их количество и длительность нахождения в синаптической щели либо за счет блокады МАО (*ниаламид, фенелзин*), либо за счет торможения механизмов обратного захвата (*re-uptake*) – трициклические АД (ТАНД) либо селективные блокаторы

захвата одного из медиаторов. «Отсроченность» антидепрессивного эффекта может быть связана с тем, что для его проявления необходимы вторичные изменения числа или чувствительности рецепторов в синапсах, что и пытаются рассматривать в качестве варианта механизма действия. Эффективность большинства АНД сравнима между собой, хотя разные препараты могут быть более или менее активны в зависимости от клиники депрессии. Современный подход: в начале – попытка применения менее токсичных препаратов, а в случае неэффективности – переход к АНД более мощным, но и с большим токсическим потенциалом.

Трициклические АНД (ТАНД) – наиболее широко применяемая группа.

Слабые ТАНД. *Пипофезин* (азафен) – ТАНД с мягким действием, которое сочетается с седативным, тимоаналептическим. Начинают лечение с 25–50 и доводят до 150–200 мг/день. Препарат малотоксичен (главное его преимущество), не вызывает заметного холинолитического действия. Целесообразен у пожилых и ослабленных больных, в то же время в ряде случаев может оказаться неэффективным.

Пирлиндол (пипразидол) – тетрациклический АНД – несколько более активен. В механизме действия содержатся оба варианта повышения содержания НА в синаптической щели (re-uptake и обратимая блокада МАО_A), хотя преобладает первый. Как и азафен, малотоксичен. Тимонормализатор – чистый антидепрессивный эффект без возбуждения или сонливости.

Тразодон (триттико) – не кардиотоксичен, не проявляет свойств холинолитика, может использоваться при расстройствах либидо и потенции, а также в детской практике (старше 6 лет)

К мощным ТАНД относится в первую очередь *амитриптилин* (триптизол, амизол) – один из наиболее популярных препаратов (более современный его аналог – *нортриптилин* – метаболит амитриптилина, за счет которого тот и действует), проявляет заметный седативный эффект. Используют при тревожных депрессиях, инволюционной меланхолии. Обычные дозы внутрь – 150–200 мг (6–8 таблеток) в сутки в 3–4 приема. При этом концентрация препарата у отдельных больных может отличаться на порядок, причем при избыточной концентрации эффективность снижается. **Начинают с небольших доз** (2–3 таблетки на ночь). Для ряда больных они могут оказаться достаточными. При парентеральном введении (которого часто требует тяжелая депрессия) – доза 20–40 мг (1–2 ампулы) 4 раза в сутки, в особенности при суицидальных намерениях. В общетерапевтической практике этот путь используют редко. **Малые дозы (10–20 мг) применяют при ночном энурезе.** Механизм действия не ясен. Эффект наступает через несколько дней, но лечение должно быть длительным. Может оказывать **анальгезирующий эффект** при невралгиях. Амитриптилин можно сочетать с транквилизаторами, другими ТАНД (но не ИМАО).

Имипрамин (имизин, тофранил) – родоначальник группы. Дозы примерно соответствуют таковым у амитриптилина. Седативное действие

выражено меньше, у ряда больных проявляется стимулирующий эффект (для его снижения возможна комбинация с амитриптилином). Может усилить чувство тревоги. Более новый аналог *кломипрамин* (анафранил) несколько эффективнее и менее токсичен. Можно использовать также при фобиях, приступах паники.

ТАНД дают довольно много побочных эффектов, и хотя в большинстве случаев они проявляются лишь в начале лечения, не ведут к отмене препаратов, довольно быстро проходят, но, тем не менее, требуют тщательного контроля. В частности, **ТАНД проявляют свойства М-холинолитиков** (с соответствующими побочными эффектами и противопоказаниями — глаукома, аденома простаты), у пожилых вызывают дезориентацию. Это действие усугубляет карбамазепин и ослабляет пиридоксин (витамин В₆). Иногда отмена ТАНД парадоксально ведет к улучшению психического статуса, т. к. спутанность сознания может возникнуть за счет избытка холинолитического эффекта. Описаны случаи гиперпирексии, особенно при комбинировании с атропином и аналогами.

Актуальна **проблема кардиотоксичности мощных ТАНД** (вероятно, связанной с нарушением депонирования НА, а также накоплением ТАНД в миокарде), что проявляется либо резкой тахикардией, либо прогностически более опасной брадикардией; может возникнуть экстрасистолия, нарушения проводимости с явлениями частичной или полной блокады. Четким признаком передозировки ТАНД считается уширение комплекса QRS, степень которого коррелирует с уровнем ТАНД в крови. Особая осторожность необходима у больных гипертиреозом. Может возникнуть ортостатическая гипотония за счет присущего препаратам α -адренолитического действия. В то же время ТАНД могут снижать гипотензивный эффект симпатолитиков, клонидина и допегита из-за блокады α -рецепторов и конкуренции за транспортные механизмы, доставляющие эти препараты в синапсы (это действие проявляется только при использовании высоких доз ТАНД; аналогично действуют фенотиазины, с которыми ТАНД сходны по структуре). Эффект эпинефрина, наоборот, усиливается, что существенно важно помнить при местной анестезии с добавлением адреналина, так как может резко повыситься АД.

ТАНД могут вызвать нарушения половой функции, они противопоказаны беременным (как и другие АНД) — описаны тератогенные эффекты. Их следует использовать с осторожностью на фоне поражения почек, печени (имипрамин, структурно сходный с аминазином, может вызвать холестаза), декомпенсированных пороках сердца. Как правило, препараты повышают массу тела. Как и другие психотропные средства, **ТАНД ухудшают память** — корректором в этой ситуации может быть **аминастигмин** (физостигмин), который к тому же сам обладает антидепрессивным эффектом, снижает гериатрические нарушения в ЦНС, является антидотом при острых отравлениях ТАНД (0,1% раствор аминастигмина 1-3 мл в/м

или в/в). Следует избегать введения ТАНД больным с эпилепсией — снижается судорожный порог.

К препаратам достаточной мощности относятся и «серотонинергические» АНД — избирательно сохраняют медиатор в серотонинергических синапсах (ТАНД влияют как на адренергические, так и на серотонинергические, то есть действуют неселективно), повышают чувствительность к нему специфических рецепторов (СТ_{1А}). Основным препаратом этой группы многие считают *флуоксетин* (прозак, портал) — используется в дозах 20-80 мг/день, суточную дозу можно вводить однократно. Блокирует re-uptake серотонина. Главное отличие — меньше выражены холинолитический эффект и кардиотоксичность. Не повышает массу тела, не нарушает когнитивные функции. Более селективен, чем ТАНД, лучше переносится, меньше риск судорог, помогает при головных болях различного генеза (агонисты серотонина целенаправленно используют при мигрени). Меньше выражены ортостатическая гипотония, запоры. Аналог — *флувоксамин* — дозы 50-300 мг. Препараты этого же класса — *сертралин* (золофт), *пароксетин* (паксил). «Серотониновые» препараты нормализуют фазы сна (в частности, «медленный» сон). Как и ТАНД, нежелательны при повреждении почек, печени, беременности, лактации; у пациентов отмечено выпадение волос. Могут сами вызвать неврологические расстройства, тремор, сонливость, головокружение, головную боль, гипертермию, мышечную ригидность, поносы, повышают тревожность, возбуждение (так называемый «серотониновый синдром» за счет повышения содержания синаптического серотонина — риск синдрома выше при комбинировании данной группы с ингибиторами МАО, поэтому при переходе с одной из этих групп на другую перерыв должен составлять 2-4 недели). Вместе с тем относительно безопасны с точки зрения риска острого отравления. Все они — существенно дороже традиционных ТАНД.

Сравнительно меньшее кардиотоксическое действие и неблагоприятное влияние на память проявляет также *тианептин* (коаксил). У последнего — оригинальный механизм действия: селективное усиление обратного захвата серотонина в синапсах центральных нейронов с дополнительным торможением активности САС. Подчеркивается отсутствие холинолитического и наличие мягкого анксиолитического действия; может быть использован у пожилых больных, не вызывает сексуальных дисфункций (в отличие от большинства АНД). Используют по 1 таблетке (12,5 мг) трижды в день до еды.

Ингибиторы МАО: Как правило, антидепрессивный эффект сочетается со стимулирующим. Часть из них (неселективные — *ниаламид*, *фенелзин*) имеют лишь историческое значение. МАО разрушает как НА, так и серотонин, поэтому ее блокада способствует их сохранению в синапсе и, как следствие, мощному антидепрессивному действию. Эффект этих АНД наступает обычно через несколько дней, иногда — через 2-3 недели, иногда — очень быстро. Обычно ИМАО используют в психиатрии, а в обще-

врачебной практике — редко: они плохо совместимы с другими препаратами (в том числе с психотропными и особенно — симпатомиметиками), требуют диетических ограничений — нельзя употреблять продукты, содержащие тирамин (сыр, копчености, некоторые сорта вин), который повышает АД и в норме обезвреживается. Препараты могут перевести депрессию в эйфорию. Риск гипертензивного криза — до 2 недель после отмены препаратов. Менее опасным является селективный ингибитор МАО_A обратимого действия: *моклобемид* (аурорикс), хотя и для него описаны поражения печени и сходные с неселективными ИМАО лекарственные взаимодействия. Ему не свойственно вызывать тираминовые реакции и сексуальные дисфункции. Кстати, точечная мутация гена, кодирующего МАО_A, сопровождается сочетанием крайней агрессивности с умственной отсталостью.

Механизм действия некоторых АНД комбинированный (упомянутый выше *пиразидол*, *мапротилин* (людиомил) некоторые селективно блокируют захват серотонина и норадреналина, не влияя на другие амины (*венлафаксин* — мощный и быстро действующий сбалансированный АНД).

Все АНД, проникая в ЦНС, снижают «быструю» фазу сна, с чем связывают в последние годы их основной эффект.

Выбор АНД проводится с учетом исходного состояния больного. С практической точки зрения препаратами первого выбора при депрессии умеренной тяжести многие считают флуоксетин и его аналоги, для более тяжелых случаев используют ТАНД.

Учитывают наличие седативного (*амитриптилин*, *тримипрамин*, *флувоксамин*), стимулирующего (*имипрамин*, *флуоксетин*) либо «сбалансированного» (*сертралин*, *мапротилин*) действия: возбуждающие препараты следует принимать в утренние часы, остальные — на ночь. Кроме того, показана несколько большая эффективность некоторых препаратов при отдельных клинических проявлениях соматизированной депрессии:

- *имипрамин* — фобии, панические реакции, энурез, нарколепсия;
- *флуоксетин*, *дезипрамин* — булимия;
- *амитриптилин* (блокада 52-рецепторов) — болевые синдромы, мигрень.

При выборе собственно АНД (в случаях «эндогенной» (большой, витальной) депрессии — генетически обусловленной неспособности справиться с обычным стрессом — около 25% всех депрессий) очень важен фармакологический анамнез. Не всегда новые препараты оказываются эффективнее старых. Обычно эффект АНД проявляется через 3-4 недели после начала лечения (другие эффекты, например, седативный, анксиолитический, проявляются гораздо быстрее). Если антидепрессивный эффект за это время не проявляется, препарат отменяют. Общая длительность их применения — 8-18 недель, по некоторым данным — не менее 6 месяцев (для стойкого эффекта). Отмену тоже производят постепенно. У пожилых АНД действуют дольше и сильнее. На нормальную психику практически не влияют, не вызывают эйфории и пристрастия к ним не отмечено.

Поскольку больные эндогенной депрессией склонны к суицидальным попыткам, АНД лучше давать в руки родственников либо больному — в небольших количествах. В принципе, легкая депрессия — это вариант нормального изменения настроения (циклические процессы). Реально решение о назначении АНД обычно принимается психиатром или, в крайнем случае, врачом общей практики после консультации с психиатром.

Регуляторы мозгового кровообращения

В норме головной мозг получает 15% всей крови, 20% кислорода (серое вещество — в 3 раза больше белого). Имеются мощные механизмы саморегуляции мозгового кровотока: на повышение системного артериального давления — сужение сосудов и наоборот. При АГ эта регуляция может нарушаться.

Чаше эти препараты используются для попыток нормализации мозгового кровообращения при атеросклерозе мозговых сосудов (головная боль, шум в ушах, нарушения памяти, интеллекта и т. п.), **преходящих нарушениях мозгового кровообращения** — «**транзиторных ишемических атаках**», после инсультов (в том числе «малых») или для их профилактики. В нашей стране обычно применяют следующие группы препаратов:

- **производные никотиновой кислоты**: *сама кислота, ницерголин* (сермион) — комплексный препарат, содержащий также эрголин — вазоактивный α -адренолитик. Есть данные, что препараты никотиновой кислоты, обычно повышающие мозговое кровообращение, в части случаев его снижают. Кроме артерий, они расширяют и вены, что может повысить внутричерепное давление;
- **производные ксантина**: *пентоксифиллин* (трентал, пентилин-ретард), *комплекс с никотиновой кислотой ксантинола никотинат* (теоникол, компламин). Влияя на аденозиновые рецепторы и блокируя фосфодиэстеразу, оказывают венотонический, антиагрегантный эффект, «оптимизируют» мозговое кровообращение.
- **симпатолитики** — естественные либо полусинтетические препараты барвинка *винпоцетин* (кавинтон) — эфир аповинкаминовой кислоты, *винкатор* (оксиграл) — обладают венопрессорным действием, не повышают внутричерепного давления и могут быть выгоднее при нарушениях мозгового кровообращения;
- **БКК** — *циннаризин* (стугерон), *флунаризин* (появились, правда, данные о возможном провоцировании ими паркинсонизма — особенно у пожилых), *нимодипин* (нимотоп) — церебропротектор за счет позитивного влияния на метаболизм мозговой ткани, в том числе при гипоксии. У больных АГ эти препараты поддерживают адекватный церебральный кровоток на более низком уровне системного давления, чем, например, клонидин. Есть данные о способности БКК (в частности, *верапамила*) снижать скорость развития атеросклероза. Они используются и при мигрени (видимо, частично за счет связи с

- СТ-рецепторами). Вместе с тем в ряде исследований сообщают об ухудшении когнитивных функций, для нимодипина описан «обкрадывающий» эффект и повышение внутричерепного давления;
- **ББ** — (только липофильные, способные проникать в ЦНС — пропранолол, метопролол) позитивно влияют на тонус и реактивность сосудов мозга;

Эффект всех этих препаратов (как и ноотропов, см. далее) трудно оценивать, доказательная база слабая, обычно ориентируются на самочувствие больного, индивидуальную реакцию и переносимость.

Катастрофой для мозгового кровообращения (и для больного в целом) является *инсульт* (чаще ишемический). Эксперты (специальная группа по проблемам инсульта Американской кардиологической ассоциации) пришли к заключению, что в этой ситуации полезны кислородотерапия при гипоксии, осмотерапия — фуросемид, маннитол, глицерин (но не ГКС), противосудорожные препараты. Введение аспирина (150-300 мг) снижает риск повторного инсульта, тромбоэмболии легочной артерии, есть данные о равноэффективности непрямого антикоагулянта варфарина. Польза гемодилюции (реополиглюкин в сочетании с кровопусканием) сомнительна, как и антикоагулянтной терапии (гепарин внутривенно, затем под кожу) — появились данные, что риск геморрагической трансформации и раннего кровотечения перевешивает пользу. «Золотой стандарт» — введение тромболитиков (альтеплаза и аналоги) в максимально ранние сроки, оптимально — не позднее 3 часов после развития инсульта. Не оправдало себя, по мнению экспертной группы, применение при инсульте нимодипина, барбитуратов, налоксона, амфетаминов. При геморрагических инсультах специфическая терапия отсутствует (прокоагулянты не показаны). Обнадеживают данные о снижении числа ишемических инсультов на фоне терапии статинами (в частности, симвастатином).

Ноотропные препараты (нейрометаболические стимуляторы) по некоторым данным, главным образом, отечественной литературы, стабилизируют память, интеллект, способствуют их восстановлению после травм, нарушений мозгового кровообращения, действия общих анестетиков. Основной механизм действия — улучшение кровообращения, утилизации мозгом глюкозы, макроэргов.

Ноотропный эффект приписывают препаратам, классически к этой группе не относящимся: *метионин*, *витамины группы В*, *глюкоза* (единственный углевод, используемый мозговой тканью непосредственно), *глутамат* и *аспартат*. Улучшает переносимость мозгом гипоксии *фенобарбитал*. Антигипоксическим и ангиопротекторным действием, по ряду данных, обладает этилметилгидроксипиридина сукцинат (*мексидол*), *милдронат* (в его основе — карнитин), *бетагистин* (бетасерк) — улучшает микроциркуляцию, стимулируя 1 и 3 подтипы гистаминорецепторов, дает эффект и при синдроме Меньера.

Наибольший объем подобной информации имеется в отношении **церебролизина** — депротеинизированного гидролизата головного мозга свиней. Среди утвержденных показаний к его назначению — ишемический инсульт и постинсультный период, деменция различного генеза, причем, по интегральной оценке экспертов, уровень доказательности в этих ситуациях достаточно высок, диабетическая нейропатия, посттравматические повреждения мозга, болезнь Альцгеймера и т. д. Вместе с тем эффективность препарата во многих ситуациях требует дальнейшего подтверждения.

«Классические» ноотропы подразделяют на 2 группы.

1 — более многочисленная — с преимущественно стимулирующим эффектом. Наиболее известен **пирацетам** (ноотропил) — циклический аналог ГАМК, видимо, лучше проникающий в ЦНС. Ему свойственно мягкое стимулирующее, антидепрессивное действие, может быть эффективен при астенических состояниях. Обычная доза — 1-6 г в сутки, у детей до 5 лет — 600 мг в день в 3 приема. Используют по всем упомянутым для ноотропов показаниям. **Аминалон** (гаммалон) — тоже аналог ГАМК; несколько хуже, чем пирацетам, проходит через ГЭБ. Может снижать внутриклеточный ацидоз. Оба препарата вызывают бессонницу, колебания артериального давления, диспепсические расстройства.

Пиритинол (пиридитол, энцефабол) — в химическом отношении — удвоенная молекула пиридоксина. По некоторым данным, у него больше выражены стимулирующий и антидепрессивный эффекты. Есть данные, что препараты ГАМК лучше проникают в мозг на фоне введения витамина B₆ (возможно, с этим связана эффективность пиритинола). Вводят по 300-400 мг в день в течение 1-3 месяца (вообще все ноотропы вводят длительно). Не утратил популярности у российских пациентов **холина альфосцерат** (глиатилин). Ноотроп **семакс** — аналог АКТГ с малоизученным механизмом действия (вводят интраназально в каплях). Он противопоказан при острых психозах.

2 группа ноотропов — с седативным эффектом.

Гопантеновая кислота (**пантогам**). Обычно вводят до 2 г в сутки (у детей не более 750 мг). Более новый препарат этой группы — **никотиноил-ГАМК** (пикамилон) — по-видимому, влияет и на мозговое кровообращение. Вводят вне зависимости от приема пищи. В отечественной литературе упоминают как ноотроп **биотредин** (сочетание L-треонина с пиридоксином) — подчеркивается его антиалкогольная ценность.

В качестве ноотропа и нейропротектора в последние годы предлагается **мемантин** (акатинол).

В мировой клинической практике ноотропы не популярны и во многие национальные формуляры вся эта группа вообще не входит.

В поисках препаратов при болезни Альцгеймера некоторую надежду дает применение **фосфатидилсерина** (100 мг в сутки), а также блокаторов холинэстеразы (**физостигмин**, **такрин**, **ривастигмин** — **экселон**). **Галанта-**

мин (реминил), кроме блокады холинэстеразы, повышает чувствительность никотиновых рецепторов, что считают важным в борьбе с когнитивными расстройствами.

Противоболевые препараты

Основная роль в **антиноцицептивном** действии отводится наркотическим анальгетикам, остающимся наиболее мощными анальгезирующими агентами. Механизм действия последних — связывание и активация «опиоидных» рецепторов, в норме чувствительных к эндогенным пептидным анальгетикам — эндорфинам. Играет роль и блокада нервных С-волокон, выделяющих ряд медиаторов (тахикинины, в частности, субстанция Р).

В целом эндогенная опиоидная система делится на 3 отдела: ЦНС, нейроэндокринный и периферический (ЖКТ, ССС, дыхательная, репродуктивная, иммунная системы и др.). Известны 5 видов опиоидных рецепторов — мю, каппа, сигма, эpsilon и дельта. Для обезболивающего эффекта более важна стимуляция каппа-рецепторов, а действие на остальные определяет, кроме того, наркогенный потенциал, состояние эмоциональной сферы и другие эффекты.

Один из самых старых препаратов — *морфин* (прямой агонист опиоидных рецепторов) по-прежнему занимает важное место, по многим параметрам не превзойден. При подкожном или внутривенном введении 10-20 мг способен снять сильную боль. В последние годы для купирования хронической боли опиаты (в частности, морфин) вводят и в спинномозговой канал или эпидурально. Побочных эффектов в этом случае меньше, т. к. дозы ниже (порядка 0,5 мг). В 30% случаев это дает очень хороший эффект, однако в 30% — малоэффективно. Морфин равномерно действует на все виды опиоидных рецепторов, отсюда — способность угнетать дыхание, вызывать спазм сфинктеров пищеварительного тракта и мочевых путей (с задержкой мочи), бронхоспазм, повышенную судорожную готовность, внутричерепную гипертензию; высок наркогенный потенциал. Вместе с тем имеется и важный позитивный эффект: способность эффективно **расширять сосуды малого круга**, снижать давление в системе легочной артерии — используется для купирования отека легких. Сульфат морфина действует дольше, чем гидрохлорид.

Из старых заменителей морфина в России широко используют *тримеперидин* — **общеизвестен как промедол** — аналог морфина по большинству показателей, но действует примерно в 2 раза слабее и короче — 3-4 часа. Снижает тонус гладких мышц, в частности, сфинктеров и в то же время повышает тонус и сокращения матки. Оба препарата особенно показаны у онкобольных с выраженным болевым синдромом, когда вопросы зависимости не являются актуальными (вместе с тем в мировой практике промедол при хронической боли используют редко — его метаболиты считаются токсичными). У тримеперидина есть

отечественный аналог *просидол* в форме зашечных таблеток, удобных при массовых поражениях.

Фентанил (аналоги — суфентанил, альфентанил) — наиболее мощный анальгетик — в амбулаторной и широкой стационарной практике обычно используются трансдермальные формы, основное применение — в анестезиологии. *Кодеин* (метилморфин) также обладает заметным противо-болевым действием, хотя в нашей стране используется практически только как противокашлевое средство.

Позднее появились *трамадол* и *бупренорфин*. Они стимулируют каппа-рецепторы, но блокируют мю-рецепторы, поэтому классические **опиатные побочные эффекты (зависимость, тремор, запоры, угнетение дыхания) выражены значительно слабее.**

Трамадол (трамал) — синтетический аналог кодеина: помимо влияния на опиоидные рецепторы, в механизме действия играет роль снижение обратного захвата норадреналина и серотонина (по аналогии с АНД). По мощности находится между наркотическими и ненаркотическими анальгетиками, причем толерантность к препарату не возникает. Удобен как анальгетик при хроническом болевом синдроме, но при операциях его активность недостаточна. Эффективная доза — 100-150 мг в сутки (до 400 мг), в педиатрии — 1-2 мг/кг (реже — 4-8 мг/кг для детей старше года). Не рассматривается как наркотический анальгетик и не попадает под ограничения к их прописыванию, хотя зависимость возможна и описана. Может вызывать тошноту, рвоту, усугублять эпилептические припадки.

Бупренорфин (норфин) предпочтителен в хирургии. Это мощный препарат (действует дольше морфина). Как и трамадол, мало угнетает моторику кишечника, не вызывает гиперкинезов, зависимость выражена слабо. В амбулаторной практике неудобен, так как после приема оказывает длительный и сильный седативный эффект с сонливостью и возможной дезориентацией. В стационаре целесообразен лишь при длительных операциях, может вызвать посленаркозное угнетение дыхания, причем налоксон как антидот малоэффективен.

Естественно, принимая решение об использовании опиоидных препаратов, следует учитывать не только их побочные эффекты, но и возможность «маскировки» симптомов острой хирургической патологии. Опиаты не следует сочетать с ИМАО — часто возникает гиперпирексическая кома. Угнетение дыхания и накопление двуокиси углерода в ЦНС под влиянием опиатов ведет к церебральной вазодилатации. У больных с черепно-мозговой травмой и повышенным внутричерепным давлением это может вести к тяжелым повреждениям мозга.

При передозировке опиоидов используют антагонисты опиоидных рецепторов — *налоксон* (0,2-0,8 мг внутривенно струйно, действует 1-2 часа, затем капельно 0,4 мг) и *налтрексон* (действует дольше). Введение этих препаратов наркоманам может спровоцировать тяжелый абстинентный

синдром. Разумеется, где возможно, следует использовать ненаркотические анальгетики, не вызывающие зависимости (см. соответствующую лекцию).

Современные алгоритмы лечения хронической боли включают «адьювантные» препараты: антигистаминные, amitриптилин, транквилизаторы, нейролептики, ГКС. В зависимости от интенсивности болевого синдрома на этом фоне вводят НПВС, «слабые» (кодеин, трамадол) либо сильные (морфин, бупренорфин) опиоиды. Самое главное: обезболивание должно эффективно избавлять больного от страданий.

При головной боли, связанной с мигренью, где имеется начальное сужение сосудов мозга (частично обусловленное агрегацией тромбоцитов с выделением серотонина, простагландинов и других биологически активных веществ) с последующим их расширением, что стимулирует окончания иннервирующего эти сосуды тройничного нерва, традиционно используют препараты спорыньи (*эрготамин*, *дигидроэрготамин*) — агонисты серотониновых рецепторов (5СТ₁ и 5СТ₂). *Дигидроэргокриптин* (вазобрал) обладает, кроме того, α-блокирующим эффектом. Препараты снижают амплитуду пульсации центральных артерий, оказывают вазотонический эффект на артерии и вены, снижают кровенаполнение мозга примерно на 45%. Начинают терапию обычно с 2 таблеток (по 1 мг), затем — по 1 таблетке каждые полчаса до максимальной дозы 6 мг в день (или 10 мг — в неделю). Возможно использование в свечах. Усиливает эффект эрготамин *кофеин* (повышает биодоступность эргоалкалоидов), как дополнительный препарат используют *аспирин*. Вместе с тем в международных рекомендациях *аспирин* является основным профилактическим препаратом, а эргоалкалоиды применяются лишь при устойчивости к нему.

В последнее десятилетие при мигрени предложены *суматриптан* (имитрекс, имигран — до 3 таблеток по 100 мг в сутки), его аналоги норатриптан (норамиг), золмитриптан (зомиг). Как и эрготамин, это — агонисты серотониновых рецепторов, но, в отличие от спорыньи, не усиливают, а подавляют тошноту и рвоту; их нельзя применять одновременно с алкалоидами спорыньи или ИМАО, на фоне высокой гипертонии. Могут дать обострение ИБС (сосудосуживающий эффект), тошноту, сонливость. Не следует использовать водителям. Как эффективные при мигрени и недорогие группы препаратов рекомендуют β-адреноблокаторы и ТАНД. Эффективно также сочетание НПВС с антиэметиком (метоклопрамид). Ангиопротективным эффектом обладают препараты с Р-витаминной активностью (*цианиданол* — эндотелон, рутин) в дополнение к традиционному *аскузану*. Провоцирующими факторами (триггерами) мигрени бывают нитраты, оральные контрацептивы, шоколад. Пища по возможности не должна содержать тирамина.

Одним из частых нарушений функции ЦНС является *судорожный синдром* (встречается у 2% населения). Основная терапия должна быть

профилактической (при эпилепсии, эклампсии, гипертермии, отеке мозга, неонатальных судорогах).

Купирование судорожного приступа:

Начинают с введения *диазепама* внутривенно — 0,1-0,8 мг/кг, чаще 0,2 мг/кг (0,5%, 0,04 мл/кг). Эффект — «на конце иглы», длится около 2 часов. Можно этот же раствор ввести ректально (при внутримышечном введении всасывание нестабильно). *Дроперидол* — 0,25-0,5 мг/кг (0,25% раствор, 0,1-0,2 мл/кг). Наиболее целесообразен при судорожном синдроме на фоне лихорадки и нарушений периферического кровообращения. Побочный эффект — угнетение дыхания. *Фенобарбитал* в дозе 10-20 мг/кг 2-3 раза в день проявляет высокую противосудорожную активность, в том числе у новорожденных при всех видах судорог, кроме миоклонических. Вводят внутрь (если возможно) 2-3 раза в день. Аптека может приготовить растворимую натриевую соль фенобарбитала (20 мг/мл) для ректального введения, смешав его с гидрокарбонатом Na (за рубежом производят растворимые формы). Для снятия эпилептического статуса там выпускают и дифенин для внутривенного введения. В высоких дозах фенобарбитал угнетает дыхание. Реже используют *сульфат магния* — 50 мг/кг (25% раствор 0,2 мл/кг) внутривенно или внутримышечно 1 раз в сутки. Для предупреждения депримирующего действия на ЦНС и сердечно-сосудистую систему наготове должен быть антагонист — *глюконат кальция* (10% раствор 0,3-0,5 мл/кг). Если судорожный синдром связан с отеком мозга, эффективны *осмодиуретики*: *маннит* — 10-20% раствор 5-10 мл/кг капельно или *сорбит* 40% раствор 1 г/кг с последующим (через 1-1,5 ч) введением *фуросемида*; *глицерин* 10 или 20% раствор 1 г/кг (300 мл внутривенно капельно за 2-3 часа или внутрь); *дексаметазон* — 0,3 мг/кг в сутки внутривенно в 4-6 приемов (ряд экспертов полезность ГКС отрицают).

Возможно использовать раствор *аминазина* (0,5 мг/кг 2-3 раза в день). Может «работать» при неэффективности других препаратов, но иногда сам провоцирует судороги.

Для «базисной» терапии спастических состояний применяют *толперизон* (мидокалм) — центральный миорелаксант с Н-холинолитической активностью — 5-10 мг/день (0,05-0,1 мл 10% раствора). Эффективен также *тизанидин* (занафлекс) — агонист центральных α_2 -адренорецепторов (напоминает клонидин). Антиспастическое действие связано с усилением пресинаптического блока моторных нейронов. Применяют внутрь (таблетки по 4 мг). Используют также *баклофен* (активатор ГАМК_B-рецепторов). Миолитический эффект нового препарата *флупиртин* (обладает также свойствами центрального опиоидного анальгетика) связан с блокадой NMDA-рецепторов.

Для профилактики судорог и иной симптоматики при эпилепсии (втором по частоте после инсульта неврологическом заболевании, возможно, генетической природы) применяют противосудорожные средства. В данной лекции мы проводим лишь общий обзор этой группы препаратов — детальное

их применение рассматривается в курсах неврологии. В последние годы уточнены показания к их применению и дозировки в зависимости от клинической формы эпилепсии (последней страдает около 1% населения, причем у пятой части таких больных контролировать течение заболевания не удается) — парциальные либо генерализованные припадки.

Основное действие противоэпилептических средств — **усиление тормозных эффектов ГАМК**, в частности, за счет влияния на ГАМК-бензодиазепин-барбитуровые рецепторы в хлорных каналах; они препятствуют разрушению ГАМК (вальпроаты, вигабатрин), нормализуют соотношение ГАМК/глутамат (ламотриджин), ослабляют глутамат-опосредованное возбуждение ЦНС (фенобарбитал). Некоторые препараты влияют на натриевые каналы (карбамазепин), проявляют свойства БКК (этосуксимид). При неэффективности противоэпилептического препарата его постепенно отменяют, параллельно повышая дозу другого назначенного лекарства. Следует исключить *факторы, провоцирующие судороги*: аналептики, ТАНД, производные фенотиазина, антигистаминные; не создавать тенденции к алкалозу — от этого усиливается судорожная готовность и выведение фенобарбитала.

Основным препаратом при большинстве вариантов течения заболевания сейчас является *вальпроевая кислота* (конвулекс, депакин)—эффективна в 80% случаев идиопатической эпилепсии. Используют монотерапию, доводя дозу препарата до максимально переносимой (500–1500 мг). Признаки токсичности — заторможенность, нистагм, повышение трансаминаз. Является индуктором микросомальных ферментов. После прекращения припадков лечение продолжают от 2 до 5 лет, после чего можно сделать попытку отмены. Второй основной препарат — *карбамазепин* (финлепсин, тегретол) вводят в дозе 400–1200 мг. Признаки токсичности — нарушения координации, диплопия, лейкопения, диспептические расстройства, поражения печени и почек. Особенностью карбамазепина является наличие, кроме противосудорожного, также антидепрессивного, нейролептического, противоболсового эффектов, что определяет другие показания к его применению. Вместе с тем противопоказан при абсансах (применяют *этосуксимид*) и миоклонических припадках.

Новые препараты — *топирамат*, *леветирацетам* (кеппра), *ламотриджин* (ламиктал), *вигабатрин* (гамма-винил-ГАМК). Могут дать эффект при неэффективности традиционных противоэпилептических препаратов. В частности, ламотриджин (100–300 мг в сутки) эффективен при парциальных судорогах у взрослых и миоклонусе у детей, вигабатрин (1–1,5 г в день) — при парциальных судорогах (может, правда, вызвать угнетение ЦНС, прибавку массы тела, нарушения полей зрения). Сейчас используют их все шире, несмотря на высокую стоимость, т. к., помимо эффективности, препараты менее токсичны, в частности, меньше нарушают когнитивные функции.

Фенитоин существенно токсичнее, чем основные препараты (побочные явления — лейкопения, гипоальбуминемия, диспептические расстройства, гиперплазия десен). Средняя доза — 300–400 мг/сутки. Есть данные, что в этой дозе он повышает уровень холестерина; гипоальбуминемия резко повышает его активность и токсичность. На фоне его приема может нарушаться достоверность ряда тестов функции щитовидной железы. Его концентрация повышается при одновременном применении изониазида. **В настоящее время используется крайне ограниченно.** Вместе с тем фенитоин (внутривенно 13–18 мг/кг) рядом специалистов считается основным препаратом для купирования эпилептического статуса (вне активных судорог, которые снимают Д).

Устаревшие, токсичные препараты: бензобарбитал, фенбобарбитал (однако дешевизна и традиции использования ведут иногда к включению их в региональные формуляры), *триметин*, *гексамидин*, *бромиды* — последние могут быть, однако, эффективны у детей при идиопатической эпилепсии с генерализованными клонико-тоническими судорогами (фенитоин и карбамазепин малоэффективны и могут усугубить ход заболевания) и при наличии порфирии, когда противопоказаны барбитураты. Вспомогательные противозепилептические средства: *ацетазоламид* (*диакарб* — обладает подкисляющим действием, усиливающим противосудорожный эффект); *ГКС* (особенно *дексаметазон* — препарат выбора в этой ситуации).

Любые противозепилептические препараты усиливают утомляемость, сонливость, снижают память, внимание, способность к обучению. Иногда лечение может снизить качество жизни сильнее, чем нечастые приступы. Поэтому слишком активное и поспешное назначение этих препаратов является предметом дискуссии.

Частое заболевание лиц пожилого возраста, с которым сталкивается врач широкой практики — паркинсонизм (П) — комбинация ригидности, тремора, брадикинезии и нарушений позы — связан с изменением соотношений в ЦНС дофамина и ацетилхолина (в пользу ацетилхолина), в первую очередь — в черной субстанции (где D₂-рецептор открывает калиевые каналы) и полосатом теле. Классическое направление фармакотерапии П — попытка восстановления этих соотношений. Это можно реализовать либо за счет снижения активности ацетилхолина, либо за счет повышения количества или эффективности дофамина.

Первый путь — использование центральных М-холинолитиков (*тригексифенидил* — циклодол, *норакин*, позднее — *тремарил*, *биперидин* и аналоги). Препараты отличаются невысокой активностью (в том числе при лекарственном П, где их чаще применяют), проявляют нежелательное периферическое холинолитическое действие, меньше влияют на скованность и больше — на тремор (при изолированном треморе применение при П находят и β-адреноблокаторы). Принципиальных находок в их использовании в последние годы нет. Их предпочитают у больных более молодого возраста (до 55 лет).

Классическим способом **повышения содержания в ЦНС ДА** является применение препарата, близкого по структуре к предшественнику ДА — **L-ДОФА (леводопа)**. Он более эффективен, чем М-холинолитики, в частности, по способности снижать ригидность, брадикинезию, в меньшей степени — тремор.

Применение препаратов леводопа в 3 раза снизило летальность среди больных П, с него обычно начинают лечение пожилых больных. Вместе с тем действие препарата с годами ослабевает, что заставляет повышать его дозу. Это, в свою очередь, ведет к проявлению периферических эффектов ДА: со стороны сердечно-сосудистой системы — повышение АД, тахикардия, боли в области сердца; со стороны желудка — тошнота, боли в эпигастрии. Нередко бывает рвота за счет действия на рвотный центр. Диспепсические расстройства наблюдаются обычно на фоне применения высоких доз леводопа; могут смягчаться обволакивающими средствами. Для ослабления этих нежелательных эффектов в настоящее время леводопа практически используют **только в комбинации с ингибиторами периферической ДОФА-декарбоксилазы**, что снижает образование ДА на периферии и позволяет большему количеству леводопа поступить в ЦНС, дает возможность снизить дозу собственно леводопа и резко повышает эффективность лечения.

Из комбинированных препаратов наиболее известны *синемет* (наком), где в качестве ингибитора используют карбидопа, а также *мадопар*, где ингибитор — бензеразид. Имеются пролонгированные формы (*синемет CR*, *мадопар ГСС*), создающие более стабильную концентрацию в крови и смягчающие проявления феномена «изнашивания» — ухудшения симптоматики на протяжении дня. При переводе с одного из этих препаратов на другой следует сделать перерыв. Напротив, при переводе с короткодействующего на пролонгированный препарат (например, с мадопара стандартного на пролонгированный) может потребоваться повышение дозы. Эти препараты наиболее эффективны, в частности, для контроля симптомов болезни в ночное время.

Все препараты, содержащие леводопа, могут вызвать перерождение доброкачественных пигментных пятен, рецидив удаленной меланомы; таким больным они противопоказаны (а также при психозах, закрытоугольной глаукоме). Их нельзя сочетать с ИМАО, применять у беременных, они не рекомендуются при лекарственном П. Резкая отмена может вызвать «нейролептический синдром» со злокачественной гипертермией. Имеется опасность развития депрессии. Могут резко усилить эффект антигипертензивных средств. Самый частый нежелательный эффект — появление непроизвольных движений типа атетоза (можно попытаться удлинить интервалы между введением пролонгированных препаратов). При длительном приеме часто развивается синдром «включения-выключения» — перепады двигательной активности от акинезии до гиперкинезов. Ряд специалистов считают целесообразным по возмож-

ности «оттянуть» назначение леводопа за счет начального применения других, менее токсичных препаратов. Вместе с тем следует повторить, что препараты леводопа являются основой лечения П и другие средства реально заменить их не могут.

Блокатор КОМТ *энтакапон* (толкапон, тасмар) усиливает действие леводопа за счет торможения его распада и применяется в дополнение к нему.

Селегиллин (депренил, юмекс) повышает уровень эндогенного ДА в ЦНС за счет блокады разрушающего его фермента МАО_Б. Мощность препарата невелика, однако в начальных стадиях П он может отсрочить необходимость применения леводопа, а впоследствии — уменьшает его дозу и улучшает переносимость. Есть данные, что совместное их применение для начальной терапии П более эффективно, чем раздельное. Препарат малотоксичен, обладает антидепрессивным действием, улучшает когнитивные функции. Проявляет свойства нейропротектора (при экспериментальном П), антиоксиданта. При болезни Альцгеймера (которая нередко рассматривается как окислительный стресс) способен улучшать обработку информации пациентом. Обычная доза — 5-10 мг в сутки. Новый аналог — *разагиллин* еще менее токсичен, так как при его метаболизме, в отличие от селегелина, не образуется метамфетамин, способный вызвать гипотонию.

Возможно также повысить чувствительность к ДА дофаминовых рецепторов (типа D₂). Чаще всего для этого используют *бромокриптин* (парлодел) что позволяет примерно на 2 года отдалить начало приема леводопа. Начинают с малой дозы, затем ее повышают до 30 мг. В связи с сосудосуживающими свойствами не показан больным язвенной болезнью, облитерирующими заболеваниями сосудов, после инфаркта. Имеет много побочных эффектов (ЦНС, сердечно-сосудистая система). Используют также *каберголин*, *прамипексол*, *пирибедил* (неэрголиновые агонисты) и др. Все эти препараты (T_{1/2} от 12 до 60 час) стабилизируют уровень ДА в крови, препятствуя дискинезиям. В последние годы их применяют и для монотерапии на начальных стадиях П, но эффект длится лишь 2-3 года. Однако препараты не тормозят прогрессирование заболевания, не предотвращают деменцию, постуральную нестабильность, «застывание».

В качестве ДА — стимулятора по-прежнему используют *мидантан*, действующий также как противовирусный препарат — 100-500 мг в сутки; может быть эффективен при неэффективности леводопа либо повышать активность последнего. Сохраняет катехоламины, ингибируя КОМТ, обладает антихолинергическим действием и угнетает рецепторы к глутамату и N-метил-D-аспартату (NMDA — рецепторы). Эффект сохраняется всего лишь несколько недель.

Пиридоксин (витамин B₆), повышает периферическую токсичность леводопа за счет усиления его расщепления до ДА. Допегит также является антагонистом леводопа. Вместе с тем оба препарата используют для

смягчения гиперкинезов, осложняющих терапию леводопы. С этой же целью применяют клоназепам, вальпроат.

Стимуляторы ЦНС:

В мире в широкой врачебной практике используются крайне ограниченно (в частности, *мезокарб* (сиднокарб)). Производные фенилалкиламинов (высвобождают в синапсах НА и ДА) в какой-то мере применяются как анорексигенные средства, но нередко вызывают тяжелые нарушения сердечно-сосудистой системы. Ранее использовавшиеся как стимуляторы ЦНС и analeptiki препараты кофеина также в основном ушли в прошлое, хотя входят в состав ряда комбинаций для борьбы с болью, в частности, при мигрени. В небольших дозах (в составе кофе, чая) их применение возражений не вызывает. Другие стимуляторы с развитием реанимационных технологий (управляемое дыхание) также утратили актуальность и используются в основном в некоторых весьма специфических областях человеческой деятельности. О стимулирующей и антидепрессивной активности растительных препаратов (трудно документируемой и контролируемой) уже упоминалось.

Как мы видим, большинство лекарств, корригирующих функции ЦНС, кардинально не излечивают больного, однако могут существенно улучшить качество его жизни, а в ряде случаев — оказаться реальными жизнеспасателями и продляющими его дни препаратами.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Какой транквилизатор можно расценивать как «эталонный»?
2. Назовите 2 группы препаратов, связывающихся с рецепторами к ГАМК.
3. Назовите 3 показания к назначению диазепама.
4. Назовите 4 НЭ бензодиазепинов.
5. Назовите 2 «дневных» транквилизатора. Можно ли их использовать работающим водителям? Почему?
6. Какие Б чаще используют как снотворные?
7. Какой Б чаще используют в отечественной амбулаторной практике? Почему?
8. В какой ситуации обычно приходится назначать «малые» нейролептики?
9. Назовите 3 НЭ нейролептиков.
10. Назовите 4 группы лекарств с потенциально депрессогенным действием.
11. Можно ли комбинировать Б и АНД?
12. Назовите 2 «традиционных» препарата ТАНД. В чем преимущества и недостатки?
13. Назовите 3 «серотонинергических» АНД. В чем основное отличие от ТАНД?
14. Что такое «серотониновый синдром»? Когда возникает?

15. Назовите 2 (кроме депрессии) показания к назначению amitriptyline.
16. Назовите 3 НЭ ТАНД.
17. Являются ли мощные АНД широко применяемыми препаратами? Почему?
18. Через какой период реализуется антидепрессивный эффект препаратов? Какие опасности существуют в этот период?
19. С какого АНД Вы бы начали лечение депрессии?
20. «Укладываются» ли корректоры мозгового кровообращения в рамки доказательной медицины?
21. Назовите 4 основные группы препаратов – корректоров церебрального кровообращения
22. Назовите 1 ноотроп со стимулирующим и 1 – с седативным эффектом.
23. Какой наркотический анальгетик применяется в мире наиболее широко?
24. В чем 3 главных отличия trimipridine (promedol) от morphine?
25. Какой из опиоидов в наименьшей степени вызывает риск зависимости?
26. Приведите 3 примера «адьювантных» препаратов для борьбы с болью.
27. Какой препарат первоначально предложите больной для купирования симптомов мигрени?
28. Назовите препарат выбора для купирования судорожного синдрома.
29. Какие 2 противосудорожных препарата считаются сейчас основными?
30. Почему к levodopa добавлены блокаторы дофадекарбоксилазы?

Примеры форм выпуска и доз основных препаратов, влияющих на ЦНС

Препарат	Лекарственная форма	Дозы
<i>Транквилизаторы и снотворные</i>		
Диазепам	Таб. 0,001 – 0,01 р-р д/ин. 0,5% 2 мл	Внутрь 5 - 60 мг в сутки В/в медленно 0,5 мл в течение 30 мин.
Золпидем	Таб. 0,005, 0,01	5-10 мг за 20-30 мин до сна
Лоразепам	Таб. 0,001, 0,002	2-6 мг в сутки в 2-3 приема
Медазепам	Таб. 0,01	5-60 мг в сутки
Нитразепам	Таб. 0,005, 0,01	5-10 мг на ночь за 30-40 мин до сна
Оксазепам	Таб. 0,01	10-15 мг 3 р в сутки
<i>Антидепрессанты</i>		
Амитриптилин	Таб. в 0,01, 0,025 р-р д/ин. 1% 2 мл	Внутрь 12,5-250 мг в сутки на ночь или в 2-3 приема В/м и в/в капельно 20-150 мг в сутки
Миансерин	Таб. 0,03	30-90 мг в сутки
Моклобемид	Таб. 0,15, 0,3	300- 600 мг в сутки.
Флуоксетин	Таб., капс. 0,02	20-80 мг в сутки

<i>Нейролептики</i>		
Дроперидол	Р-р д/ин. 0,25% 2, 5, 10 мл	Для купирования психомоторного возбуждения – до 40 мг/сут в/м или в/в для премедикации взрослым – 5-10 мг (1-2 мл) в/м за 15-45 мин до операции, детям – 100 мкг/кг, для вводного наркоза взрослым – 15-20 мг, детям – 200-400 мкг/кг
Левомепромазин	Таб. 0,025 р-р д/ин. 2,5% 1 мл	Внутрь, п/энт. 25-300 мг в сутки
<i>Препараты, применяемые при эпилепсии</i>		
Вальпроевая кислота	Таб. и капс. 0,15-0,5 пор д/ин. 0,4	0,5-4,0 в 1-3 приема
Карбамазепин	Таб. 0,2, 0,4	200-1600 мг/сут в 2 приема У детей – 10-15 мг/кг
Ламотриджин	Таб. 0,005 – 0,1	25-200 мг в сутки в 2 приема, дети: 0,15-5 мг/кг
Фенобарбитал	Таб. 0,05, 0,1 0,2% 100 мл	50-250 мг в 1-2 приема р-р для детей внутрь
<i>Препараты, применяемые при паркинсонизме</i>		
Аманталин	Таб. 0,1	100-600 мг в сутки в 2 приема
Бромкриптин	Таб. 0,0025, 0,004	1,25-40 мг в 1-2 приема
Леводопа-бесеразид	Таб., капс. 0,125-0,25	1 капс. 2 р в сутки, при необходимости повышение дозы
Селегилин	Таб. 0,005, 0,01	10 мг в 1-2 приема
<i>Наркотические анальгетики</i>		
Морфина гидрохлорид	Таб. 0,01-0,1	Внутрь 10-500 мг, р-р д/ин. 1% 1 мл п/энт. 10-20 мг
Трамадол	Таб., капс., супп. 0,05, 0,1 р-р д/ин. 5% 1 и 2 мл	50-100 мг 4 р в сутки
Тримеперидин	Таб. 0,025 р-р д/ин. 1 и 2% 1 мл	25-150 мг в сутки

КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТЫ

- Сейчас обычно в качестве седативных рационально использовать:
 - бромиды;
 - вытяжки из растений (типа валерианы);
 - антигистаминные;
 - ничего из перечисленного;
 - только а и в.
- В механизме действия бенздиазепинов основную роль играет:
 - активация дофаминовых рецепторов;
 - связывание с ГАМК-рецепторами;
 - блокада ретикулярной формации;
 - все три механизма;
 - все неправильно

3. Эффективность диазепама может снизиться при одновременном введении больному:
- а) раствора глюкозы;
 - б) растворов витаминов группы В;
 - в) раствора альбумина;
 - г) любого из перечисленного;
 - д) ничего из перечисленного.
4. К «дневным» транквилизаторам относят:
- а) медазепам;
 - б) оксазепам;
 - в) лоразепам;
 - г) феназепам;
 - д) ни один из этих препаратов.
5. При длительном использовании диазепама его эффект:
- а) не меняется;
 - б) ослабевает;
 - в) усиливается;
 - г) равновероятен любой вариант;
 - д) вопрос не исследован.
6. Осложнением при использовании бенздиазепинов у беременных не является:
- а) синдром «вялого младенца»;
 - б) ядерная желтуха;
 - в) синдром отмены;
 - г) любое может возникнуть;
 - д) ни одно не характерно.
7. В качестве снотворного чаще применяется:
- а) лоразепам;
 - б) нитразепам;
 - в) тофизепам;
 - г) медазепам;
 - д) все годятся.
8. Антидепрессивный эффект лекарств может усилить:
- а) полноценное питание;
 - б) яркое освещение;
 - в) длительный сон;
 - г) мягкая полутьма;
 - д) ничего из перечисленного.
9. АНД повышают активность серотонина в синапсе за счет:
- а) снижения разгруппения;
 - б) повышения чувствительности рецепторов;
 - в) блокады обратного захвата;
 - г) верно б и в;
 - д) ни один пункт отношения к делу не имеет.

10. Бензодиазепины целесообразно использовать:
- а) при эндогенных депрессиях;
 - б) при реактивных депрессиях;
 - в) при депрессиях у больных с аденомой простаты;
 - г) при депрессиях на фоне миастении;
 - д) при любом из этих вариантов.
11. При приеме стандартной дозы amitriptilina его содержание в крови у разных больных может отличаться:
- а) на 10-15%;
 - б) в 2-3 раза;
 - в) на порядок;
 - г) абсолютно не отличается;
 - д) вопрос не изучен.
12. При ночном энурезе amitriptilin используют в дозах (мг):
- а) 1-5;
 - б) 10-20;
 - в) 50-75;
 - г) любой из указанных;
 - д) все дозы неверны.
13. При приеме ТАНД водителям нужно:
- а) быть предельно внимательными;
 - б) употреблять кофе или кофеин;
 - в) не садиться за руль;
 - г) применять только дезипрамин;
 - д) вождение тут вообще не при чем.
14. На фоне введения ТАНД (особенно у пожилых) обостряется:
- а) глаукома;
 - б) аденома простаты;
 - в) дезориентация;
 - г) все упомянутое;
 - д) ничего из упомянутого.
15. Основными отличиями флуоксетина от ТАНД являются:
- а) Повышенная кардиотоксичность;
 - б) Мощный холинолитический эффект;
 - в) Негативное влияние на память;
 - г) все упомянутое — верно;
 - д) все упомянутое — неверно.
16. Опасностью сульфата магния как противосудорожного является:
- а) профузный понос;
 - б) угнетение дыхания;
 - в) отслойка сетчатки;
 - г) падение давления;
 - д) б и г.

17. Бромиды как противоэпилептические средства:
- а) используются постоянно;
 - б) никогда не используются;
 - в) используются при идиопатической эпилепсии у детей;
 - г) используются при зависимости от бромидов;
 - д) только в и г.
18. К недостаткам центральных М-холинолитиков при паркинсонизме относятся:
- а) нежелательные периферические эффекты;
 - б) общая невысокая эффективность;
 - в) слабое воздействие на тремор;
 - г) только а) и в);
 - д) все эти недостатки выражены.
19. Применение леводопы у больных паркинсонизмом:
- а) пролонгирует жизнь;
 - б) снижает все виды симптоматики;
 - в) устраняет только тремор;
 - г) а и б;
 - д) все утверждения справедливы.
20. Типичные побочные эффекты препарата леводопы — все, **кроме**:
- а) гипертензия;
 - б) диспепсические расстройства;
 - в) боли в области сердца;
 - г) а и в;
 - д) любое из перечисленного.
21. Препараты леводопы противопоказаны у больных:
- а) с гипертрихозом;
 - б) с миомой матки;
 - в) с доброкачественными пигментными пятнами;
 - г) все перечисленное — противопоказания;
 - д) противопоказаниями перечисленное не является.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ — НЕКОТОРЫЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ

В данном разделе автор не претендует на систематическое изложение материала по клинико-фармакологическим основам и деталям фармакотерапии всех обсуждаемых нозологий, которые наверняка рассматриваются подробно на соответствующих кафедрах. Вместе с тем с позиций доказательной медицины предлагается информация, которая может быть полезной для студентов и врачей широкого профиля при необходимости оказать помощь в отсутствие или совместно с соответствующим «узким» специалистом.

Некоторые аспекты клинической фармакологии средств, используемых при эндокринных заболеваниях

Правильное функционирование эндокринных желез регулируется на нескольких уровнях. Согласно современным представлениям, гипоталамус выделяет рилизинг-гормоны (РГ). Серотонин стимулирует, а дофамин — тормозит это выделение. РГ, в свою очередь, стимулируют выделение «тропных» гормонов передней доли гипофиза, а те — выделение гормонов железами-мишенями, например, тиреотропный гормон — щитовидной, гонадотропины — половыми, кортикотропин — надпочечниками. Некоторые эндокринные железы (паращитовидные, островки Лангерганса поджелудочной железы) имеют иные источники и способы регуляции их активности.

В рутинной клинической практике врач широкого профиля обычно сталкивается с больными, страдающими сахарным диабетом либо нарушениями функции щитовидной железы. Каждая из этих нозологий вызывает широкий спектр расстройств, требующих как «специфической», так и неспецифической фармакологической коррекции.

Сахарный диабет

Преобладающей нозологией является, несомненно, сахарный диабет (СД). При всех его формах общими клиническими чертами являются гипергликемия (выше 6,1 мМ/л в венозной крови натощак и выше 11 мМ/л через 2 часа после сахарной нагрузки) с нарушением поступления глюкозы в ткани в связи с недостатком или неэффективностью инсулина, связанное с этим избыточное поступление глюкозы в мочу (глюкозурия), превышающее способность почечных канальцев к ее реабсорбции, возникновение полиурии за счет осмотического диуреза и, соответственно, чувства жажды в связи с потерей жидкости. При этом гипергликемия еще больше нарушает как чувствительность тканей к инсулину, так и способность β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы реагировать на глюкозу. Важным диагностическим тестом, отражающим степень гликемии и эффективность лечения СД, является уровень гликированного (связанного с глюкозой) гемоглобина — в норме ниже 6,5%.

Гиперфилльтрация мочи, насыщенной глюкозой, ведет к «гликилированию» белков, в частности, клеток мезангия, их повреждениям, что приводит вначале к микро-, а затем и к макроальбуминурии. Помимо почек, повреждаются сосуды сетчатки, периферические сосуды (ретинопатия — обнаруживается у трети больных с впервые выявленным СД-2, «диабетическая стопа»), возникают полинейропатии. Существенно важно, что **наличие у больного СД осложняет течение и ухудшает исходы сердечно-сосудистых заболеваний**, поскольку у больных усиливаются атеросклеротические процессы (повышается уровень ЛПНП, тромбксана А2, что ведет к усилению агрегации тромбоцитов). В частности, у больных СД инфаркт миокарда возникает в 2 раза чаще, чем в общей популяции и протекает тяжелее.

Подобляющее большинство случаев (свыше 80%) СД — это СД так называемого 2 типа — СД-2 (обычно — у старших возрастных групп, но в последние годы нередко и у молодых лиц), где собственно поражение островков Лангерганса не играет ведущей роли, а нарушается число или качество рецепторов к инсулину, возникают аутоантитела к инсулину или его рецепторам, усиливаются контринсулярные влияния (активность глюкагона, катехоламинов), в том числе — ятрогенного характера (**диуретики, пероральные контрацептивы, β -адреномиметики, тиреоидные гормоны**). **Важнейшим фактором является «эпидемия ожирения», что ведет к возникновению СД-2 даже у подростков.** Неэффективность инсулина также может быть обусловлена продукцией измененной его молекулы либо феноменом неполного превращения проинсулина в инсулин.

В развитии СД-2 ведущую роль играют инсулинорезистентность (ИР) и недостаточная секреция инсулина. Предполагается, что вначале у генетически предрасположенных лиц развивается и прогрессирует ИР. При этом происходит снижение поступления глюкозы в инсулинзависимые ткани (мышечную, жировую), повышение продукции глюкозы печенью, которые способствуют развитию гипергликемии. При адекватной способности β -клеток компенсировать повышение уровня глюкозы избыточной продукцией инсулина сохраняется состояние нормогликемии. Однако впоследствии при нарастании выраженности ИР происходит истощение инсулинсекреторной способности β -клеток и они перестают справляться с увеличивающейся нагрузкой глюкозой. Вначале это проявляется развитием гипергликемии в постпрандиальный (после приема пищи) период. Примером постпрандиальной гипергликемии является нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ). НТГ диагностируется с помощью перорального глюкозотолерантного теста (ГТТ). Критериями диагностики НТГ являются: гликемия натощак (капиллярная кровь) $< 6,1$ ммоль/л; гликемия через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л, то-есть, выше, чем в норме, но ниже, чем при СД. При этом у больных нередко наблюдают так называемый **метаболический синдром («летальный квартет»)** — сочетание СД-2 (или, как минимум, НТГ), с абдоминальным ожирением, гиперхолестеринемией и артериальной гипертонией, что

требует сложной комплексной фармакотерапии. Вместе с тем при СД-2 редко наблюдается кетоацидоз.

Следует подчеркнуть, что успех лечения СД-2 во многом зависит от образа жизни больного: достаточная физическая активность, борьба с ожирением с помощью разумно строгой, но сбалансированной диеты направленной, в частности, на снижение массы висцерального жира, продуцирующего проатерогенные и продиабетогенные агенты (жирные кислоты нарушают секрецию инсулина и снижают чувствительность к нему, усиливают продукцию глюкозы печенью и уменьшают ее использование мышцами). Это требует усилий, но нередко оказывает не меньший эффект, чем даже введение, например, бигуанидов.

На первой ступени лечения СД-2, согласно современным алгоритмам, на фоне модификации образа жизни применяют бигуаниды, представленный препаратом метформин (глюкофаж, сиофор). Он не влияет на секрецию инсулина, но улучшает поступление глюкозы в ткани (активируя специальные глюкозные транспортеры, в частности, ГЛЮТ-4) и снижает синтез ее в печени. Используют в нарастающих дозах (начиная с 500 мг и при хорошей переносимости доводя суточную дозу примерно до 2500 мг). Является единственным из антидиабетических препаратов, обладающим доказанным влиянием на снижение частоты осложнений СД-2. Так, в одном из крупных исследований (UKPDS) было показано снижение общей смертности — на 36%, смертности, связанной с СД, инфарктом миокарда и инсультом — соответственно на 42%, 39% и 41% у больных СД-2 с избыточной массой тела, получавших метформин, по сравнению с пациентами, находившимися на терапии инсулином или препаратами сульфонилмочевины, при одинаковой степени компенсации углеводного обмена. Препарат усиливает липолиз, снижает массу тела больных, уровень триглицеридов и холестерина. В целом метформин малотоксичен (в частности, невысока опасность лактацидоза, что было свойственно бигуанидам, использовавшимся ранее). Отмечены диспепсические расстройства, нарушение всасывания ряда витаминов. Гипогликемия не описана. Как и СП, противопоказан при поражениях паренхиматозных органов, кетоацидозе. Нельзя использовать на фоне приема фруктозы.

Широко используются сульфаниламидные препараты (СП). Их присоединяют (наряду с инсулином или глитазонами, см. далее) в случае недостаточной эффективности метформина. СП ингибируют калиевые каналы β -клеток островков Лангерганса, повышают уровень внутриклеточного кальция, вызывая процессы дегрануляции с усилением секреции инсулина (примерно так же действует и глюкоза в естественных условиях), снижают уровень глюкагона — антагониста инсулина. Для их эффекта необходимо наличие хотя бы 30% сохраненных β -клеток. История применения СП длительная, старые препараты были не очень эффективны (поэтому приходилось применять большие дозы) и довольно токсичны. В настоящее время используются СП 2 и 3 поколений — более эффектив-

ные, менее токсичные и обладающие некоторыми дополнительными позитивными эффектами. Типичные препараты 2 поколения — **глибенкламид** (манинил), **гликлазид** (диабетон, глидиаб) и др. Они проявляют некоторую антиагрегантную активность (конечно, не сравнимую с аспирином). Сейчас имеются низкодозовые (микронизированные) формы глибенкламида. Они полнее всасываются и позволяют уменьшить общую дозу препарата. Имеется препарат **глибомет** — глибенкламид плюс метформин. Гликлазид ускоряет выделение инсулина в ответ на прием пищи (ранний постпрандиальный пик), что обычно замедлено у больных СД; отмечено также нефропротективное действие. Препарат 3 поколения — **глимепирид** (амарил) отличается меньшим риском развития гипогликемии, улучшает потребление глюкозы тканями. Дозы и длительность эффекта глибенкламида и глимепирида примерно одинаковы. Эффективны примерно у 70% больных СД-2, однако за год лечения резистентность к СП возникает у 3-5% больных.

СП могут вызвать нарушения вкуса, раздражение ЖКТ, желтуху, лейкопению, тетурамоподобный эффект (следует предостеречь больного от приема алкоголя на фоне лечения СП, к тому же алкоголь может повысить их активность с риском гипогликемии). СП повышают массу тела, поскольку тормозят расщепление жира, нежелательны в качестве стартовой терапии тучных больных, усиливают процессы атеросклероза за счет повышения секреции проинсулина. **Наиболее серьезное осложнение — гипогликемия**, которая требует госпитализации, т. к. может быть длительной и опасной. **Противопоказаны у беременных**, при поражениях паренхиматозных органов, на фоне кетоацидоза (в этих случаях, как правило, используют инсулин).

Синергистами СП по влиянию на уровень сахара являются салицилаты, туберкулостатические препараты, тетрациклины и хлорамфеникол, β -блокаторы. Ослабляется их эффект оральными контрацептивами, ГКС, тироксином.

В качестве дополнительной гипогликемизирующей терапии при СД-2 используются препараты **акарбоза**, **воглибоза**, **миглитол** — блокаторы активности α -глюкозидазы — фермента слизистой кишечника, расщепляющего полисахариды до моносахаридов, которые лучше всасываются. В результате образование моносахаридов и уровень постпрандиальной гликемии снижается. Предотвращая подъем гликемии после приема пищи, акарбоза достоверно снижает уровень инсулина в крови, что способствует улучшению качества метаболической компенсации, свидетельством чего является снижение уровня упомянутого гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Применение акарбозы в качестве монотерапии вызывает существенное снижение метаболических нарушений у больных СД-2 (на фоне диеты); при комбинированной терапии возможно существенно снизить дозу инсулина. Можно вводить и совместно с СП. Препарат, как и метформин, назначают в постепенно нарастающих дозах — с 50 до 300 мг, принимают непосредственно перед едой или с первой порцией пищи. Правда, не-

расщепленные полисахариды, попадая в большом количестве в толстый кишечник, могут вызывать понос и метеоризм.

В последние годы арсенал пероральных сахароснижающих препаратов пополнился новыми группами. В частности, основываясь на данных исследований, доказывающих важную роль аминокислот (а не только глюкозы) в секреции инсулина β -клетками непосредственно в процессе еды, было начато изучение сахароснижающей активности аналогов фенилаланина, бензойной кислоты, увенчавшееся синтезом препаратов **натеглинид** (старликс) и **репаглинид** (ново-норм) — так называемые *глиниды*. Секреция инсулина, стимулируемая натеглинидом и репаглинидом, опосредована закрытием АТФ-зависимых калиевых каналов и близка к физиологической ранней фазе секреции гормона у здоровых лиц после приема пищи, что приводит к эффективному снижению «пиков» концентрации глюкозы в постпрандиальном периоде. Они обладают быстрым (особенно натеглинид) и кратковременным эффектом, благодаря которому предупреждают резкое повышение гликемии после еды, а также снижают риск последующей гипогликемии. При пропуске приема пищи эти препараты не применяются. Препараты не взаимодействуют с широко распространенными лекарственными средствами и не аккумулируются в организме.

Еще одну новую группу представляют производные тиазолидиндиона **глитазоны** — препараты **пиоглитазон** (актос) и **розиглитазон** (авантия), которые повышают чувствительность тканевых рецепторов к инсулину или, другими словами, снижают инсулинорезистентность периферических тканей (инсулиновые сенситайзеры). Действуют на уровне генов, эффект проявляется не сразу. Обычно используются при непереносимости стандартной терапии. Не вызывают гипогликемии, могут сочетаться с другими сахароснижающими препаратами. Удобны в использовании — назначают 1 раз в день. Однако необходим контроль функции печени, могут вызывать отеки и повышают уровень ЛПНП и массы тела. **В отношении розиглитазона, в частности, имеются данные о повышении сердечно-сосудистого риска.** Их не назначают при выраженной сердечной недостаточности. С выяснением роли в контроле гликемии других факторов: кишечных пептидов — «инкретинов», например, глюкагоноподобного пептида, системы каннабиноидов (СВ-1 рецепторы) началась разработка препаратов — их аналогов (*видалглиптин* и др.) либо антагонистов (*римонобант*), точное место которых в терапии СД пока не определено.

При недостаточной эффективности пероральных сахароснижающих препаратов, снижении их эффекта при длительном использовании, плохой переносимости, а также в случае присоединения инфекции, беременности, хирургической операции больным СД-2 приходится назначать инсулин, как и при СД-1 (см. ниже), иногда в достаточно высоких дозах. Затем в ряде случаев удается вернуться к стандартной терапии. Недавно для лечения больных СД-2 появился ингаляционный инсулин, избавляющий от необходимости инъекций.

Сахарный диабет 1 типа (СД-1) – аутоиммунное поражение островков Лангерганса с разрушением 90% и более β -клеток – встречается у 10-15% больных, обычно молодого возраста и требует заместительной терапии **инсулином**. В норме поджелудочная железа содержит примерно 8 мг инсулина (около 200 ЕД).

СД-1 протекает более тяжело, чем СД-2 (хотя клиника проявляется, когда разрушено примерно 80% β -клеток), при неадекватном лечении ведет к кетоацидозу, вплоть до комы. Поражения сосудов, атерогенез, нарушения трофики тканей обычно более выражены, чем при СД-2. Нарушено также выведение инсулина – при СД-1 он выводится в основном почками (в норме – печенью).

Показателями эффективности инсулинотерапии и достижения компенсации, как и при СД-2, является уровень глюкозы (ниже 6,1 мМ/л натощак), гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) – ниже 6,5%, отсутствие глюкозы в моче, нормализация уровня холестерина, других параметров липидного обмена, а также артериального давления. При этом доказана роль достижения компенсации углеводного обмена в замедлении и профилактике развития осложнений. По данным ряда исследований, снижение уровня HbA_{1c} на 1% уменьшает риск осложнений на 47%. Цели инсулинотерапии состоят в достижении такого уровня компенсации, который позволяет людям, с СД 1 вести полноценную жизнь. При этом, помимо биохимических показателей, адекватность дозы инсулина отражают масса тела, состояние и размеры печени (при дефиците инсулина развивается жировая гепатоз).

Инсулиновые препараты необходимо назначать так, чтобы максимально имитировать секрецию гормона у здорового человека (невысокий уровень «базисной» секреции и дополнительное выделение на приемы пищи). В норме базальная (фоновая) секреция происходит непрерывно: около 1 ЕД инсулина в час. Во время еды требуется значительная добавочная (стимулированная) секреция инсулина – примерно 1,5 ЕД на каждые 10 г углеводов. Поэтому у больного СД-1, как правило, используются комбинация пролонгированного инсулина в 2 инъекциях и короткодействующего инсулина не менее 3 инъекций, дозы подбирают индивидуально. В среднем, если взять суточную дозу инсулина за 100%, доля пролонгированного инсулина для обеспечения имитации базальной секреции инсулина составит 50%. Удлинение действия инсулина производится за счет образования комплекса его с цинком или белком (в β -клетках островков Лангерганса инсулин связан с цинком) при этом получают препараты среднего и длительного действия, например, *инсулин-изофан*. Чаще используются генно-инженерные препараты средней длительности *про-тафан НМ*, *хумулин НПХ*, *отечественный биосулин Н*. Следует учесть, что потребность в инсулине существенно меняется на протяжении суток, а имеющиеся пролонгированные препараты не могут обеспечить имитацию этих физиологических колебаний секреции инсулина. В частности,

у больного, вводящего пролонгированный инсулин перед сном, увеличен риск ночной гипогликемии (практически — у трети больных). Попытки решения этой проблемы — использование относительно новых, так называемых беспиковых пролонгированных препаратов инсулина — **гларгин** (лантус) и **детимир** (левемир) — у последнего действие более стабильно.

Расчет необходимого для введения перед едой количества инсулина короткого действия зависит от планируемого к приему количества углеводов. Для упрощения этих расчетов было принято понятие «хлебной единицы». *Хлебная единица* (ХЕ) — условное понятие, подразумевающее определенное количество любого продукта, содержащее 12 г углеводов. В среднем на утилизацию 1 ХЕ требуется около 1,4 единицы инсулина короткого действия. Все эти расчеты производятся эндокринологами, под наблюдением которых больные находятся.

В настоящее время предпочтение отдается вышеназванным **человеческим генноинженерным препаратам** инсулина как наиболее очищенным (практически не содержащим молекул проинсулина), наиболее эффективным и неаллергогенным. Аллергия к инсулину снижает эффективность лечения (за счет образования антител), повышает вероятность местных неблагоприятных реакций. Преимущества инсулинов животного происхождения — лишь меньшая стоимость. Сейчас предлагается множество препаратов инсулина под различными коммерческими названиями (хумулин, илетин, актрапид и т. д.). В физиологических условиях инсулин поступает в систему воротной вены, далее — в печень, где наполовину инактивируется, оставшаяся часть оказывается на периферии. Все это происходит настолько быстро, что уровень гликемии может поддерживаться в довольно узких пределах даже после еды. При подкожном введении в условиях СД полной синхронизации с приемом пищи достичь не удастся: наблюдается позднее поступление и дефицит инсулина в печени, периферическая гиперинсулинемия, дефицит гликогена в печени, активация липолиза, глюконеогенеза, жировой гепатоз и высокий риск развития гипогликемий. «Короткие» инсулины начинают действовать позже и действуют дольше, чем нужно, поэтому вынужденно вводятся задолго до приема пищи и требуют дополнительных приемов пищи между основными. Несколько лучшие показатели в этом плане — у препаратов с измененной, за счет ускорения всасывания с места инъекции, длительностью действия, появившихся в последние годы, в частности, у *инсулина лизпро*, отличающегося по химической структуре от естественного инсулина, а также у препарата с ультракороткой активностью — *инсулин аспарт*, у которого в аминокислота пролин заменена отрицательно заряженной аспарагиновой кислотой. Стандартная активность современных препаратов инсулина — 40 ЕД в 1 мл во флаконах и 100 ЕД — в пенфилах, что облегчает расчет доз и снижает число ошибок при дозировании.

Декомпенсация СД (гиперосмолярная кома, кетоацидоз) требует очень квалифицированной коррекции, детали которой мы здесь не рас-

смаатриваем. В целом следует проводить инфузию инсулина и хлорида калия в 0,9% растворе NaCl, при снижении уровня гликемии до 13 ммоль/л перейти на введение глюкозы. При восстановлении водно-электролитного баланса перейти на стандартные схемы ведения. В любом случае основной ориентир — клиника и биохимические показатели больного.

Побочные реакции на введение инсулина: аллергия, липодистрофии в месте инъекций, но наиболее часто — передозировка с явлениями гипогликемии вплоть до коматозного состояния (сахарное голодание ЦНС), до впадения в которое больной производит впечатление неадекватного или пьяного с вытекающими отсюда последствиями. Особенно это опасно у больных с поражением почек и пожилых лиц. У человека с такой симптоматикой следует поискать карточку диабетика. Для профилактики гипогликемии необходим учет предшествующей сахароснижающей терапии, а также постоянный самоконтроль (мониторинг) уровня сахара в крови. Простой и эффективный метод борьбы с передозировкой инсулина — введение глюкозы внутрь или внутривенно. Как правило, это оказывается достаточным. При тяжелой гипогликемии иногда (весьма редко) используют антагонист инсулина глюкагон (второй гормон поджелудочной железы) — 1 мг в мышцу. Купирует симптоматику гипогликемии через 10-15 мин.

В последние годы говорят о «латентном аутоиммунном диабете взрослых» — промежуточной форме между СД-1 и СД-2.

Как уже упоминалось, частыми осложнениями СД являются поражение почек (диабетическая нефропатия — ДН), сетчатки (ретинопатия), а также «диабетическая стопа». — ДС. В коррекции этих нарушений, наряду с эндокринологом (компенсация СД — основа профилактики таких осложнений), участвуют специалисты соответствующего профиля. Мы обсудим здесь лишь некоторые фармакологические аспекты.

ДН имеет сложный патогенез, зависит от нарушений взаимоотношений тонуса приводящей и отводящей артерий почечного клубочка, непосредственного токсического действия высоких концентраций глюкозы на эндотелий капилляров, базальную мембрану и мезангиальные клетки. Доказанной эффективностью при ДН обладают ингибиторы АПФ (*эналаприл и аналоги*) — они примерно в 4 раза замедляют темп снижения клубочковой фильтрации, используются и для профилактики ДН, даже у больных без артериальной гипертензии, видимо, за счет общего позитивного влияния на почечный кровоток, снижение тонуса отводящих сосудов клубочка с уменьшением гиперфильтрации и повреждающего действия глюкозы.

Позитивную роль играет коррекция гиперлипидемии, обычно с помощью статинов (симва-, аторва-, розувастатин), поскольку повышение уровня ЛПНП, как правило, имеющаяся у больных СД, особенно в условиях упомянутого метаболического синдрома, ведет к отложению липидов в мезангии, что опять-таки способствует протеинурии. Имеются данные и о повышенном отложении в базальной мембране гликопротеинов и снижении содержания там гепарансульфата — основного компо-

нента базальной мембраны, обеспечивающего ее заряд. Именно заряд мембраны препятствует прохождению заряженных молекул альбумина сквозь ее поры (в связи с взаимоотталкиванием), хотя размер молекул это позволяет. На этом основании пытаются использовать молекулы глюкозаминогликанов (сулодексид), хотя объем исследований пока не велик. Все препараты вводят на фоне низкобелковой малосолевой диеты, что повышает эффективность фармакотерапии.

Диабетическая ретинопатия (ДР) — одна из основных причин слепоты, характеризующаяся в поздних стадиях избыточным развитием сосудов в диске зрительного нерва и других отделах сетчатки, к сожалению, «специфически» лекарствами не корригируется. В частности, малоэффективными признаны так называемые ангиопротекторы (пентоксифиллин, дицинон и т. п.). Замедление развития ДР зависит от полноценной компенсации углеводного обмена. Используют также лазерную фотокоагуляцию, направленную на прекращение функционирования новообразованных сосудов. Началось изучение эффективности моноклональных антител к факторам роста сосудов.

Синдром диабетической стопы (ДС) объединяет нарушения периферической нервной системы, микроциркуляции, что создает предпосылки к язвенно-некротическим поражениям, гангрене стопы с частым присоединением инфекции. Помимо коррекции Д, основное направление лечения, полностью соответствующее критериям доказательной медицины — антибактериальная терапия (см. лекцию по антибиотикам). **Выбор препаратов, как и в любых других случаях, определяется характером микрофлоры (стафилококк — оксациллин, цефалоспорины 1 поколения, ципрофлоксацин, защищенные аминопенициллины; метициллинрезистентные штаммы — ванкомицин, линезолид; анаэробная флора — метронидазол, клиндамицин, опять-таки защищенные аминопенициллины, в тяжелых, септических случаях возможно использование карбапенемов, в частности, эртапенема).** Что касается эффективности при ДС витаминов и их комплексов, включая комплексы витаминов группы В под разными коммерческими названиями, препаратов липоевой кислоты, спазмолитиков, дезагрегантов, «реологических» препаратов, простагландинов, то доказательная база пока весьма слабая.

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ)

Встречаются значительно реже, чем СД, но, тем не менее, поражают значительный контингент больных. Как уже упоминалось, регуляция функции ЩЖ осуществляется тиротропин-релизинг гормоном гипоталамуса и тиреотропным гормоном (ТТГ) передней доли гипофиза, результатом чего является обеспечение организма тиреоидными гормонами: **тироксинном (Т₄) и трийодтиронином (Т₃).** Поступающий с пищей йод быстро и практически полностью всасывается в тонкой кишке как неорганический йодид. Концентрация йодида в плазме крови при нормальном поступлении йода в организм составляет 10–15 мкг/л, при этом общий внеклеточный пул

йода составляет около 250 мкг. Большая часть йода (90%) затем выводится с мочой. В начале йодид за счет работы натрий-йодидного насоса активно поступает в клетку щитовидной железы (тироцит) против градиента концентрации. Далее йодид окисляется и присоединяется к тирозильным остаткам белка тиреоглобулина. **Йодирование тиреоглобулина происходит под действием пероксидазы тироцитов.** На очередном этапе происходит пространственное изменение структуры тиреоглобулина, в результате чего происходит конденсация йодированных тирозинов с образованием тиреоидных гормонов, которые выполняют функции регуляторов ряда метаболических процессов, включая синтез протеинов, в том числе — в ЦНС.

В условиях Тюменской области чаще встречающимся вариантом патологии является **гипотиреоз**, клинически в тяжелых случаях проявляющийся микседемой, кретинизмом, в легких — отставанием в развитии, часто субклиническим, выявляемым только при целенаправленном обследовании. При выраженном гипотиреозе, помимо ЦНС (вялость, заторможенность, снижение интеллекта), может страдать сердечно-сосудистая система (гипотония, брадикардия, вплоть до сердечной недостаточности). Снижается продукция тиреоидных гормонов, компенсаторно усиливается секреция ТТГ, что может вести к увеличению ЩЖ (зоб). Гипотиреоз часто развивается в местностях с недостатком йода в питьевой воде. Могут играть роль и ятрогенные воздействия, в частности **функцию ЩЖ могут подавлять антидиабетические сульфаниламиды, литий, амиодарон**, а также избыток йода (блокирует синтез гормонов примерно на 2 недели). Некоторые отхаркивающие средства содержат огромное количество йода. Например, то количество йода, которое содержится в одной капле раствора Люголя (6,3 мг йода), обеспечивает месячную потребность, а 1 мл спиртовой настойки йода (40 мг йода) — более, чем полугодовую. Каждая таблетка амиодарона содержит 60 мг йода, что эквивалентно годовой физиологической потребности в этом микроэлементе. Нередкой причиной гипотиреоза являются также тиреоидиты — аутоиммунные поражения ЩЖ.

Основой лечения гипотиреоза является заместительная терапия препаратом **левотироксин** (эутирокс). Это — более «мягкий» из двух гормонов ЩЖ. Более активный левотрийодтиронин, а также содержащие его комбинированные препараты (**тиреотом, тиреокOMB**) сейчас используются редко в связи с риском обострения ИБС. Начинают с небольших доз тироксина (25-50 мкг в день), постепенно повышая их до оптимальных (100-150 мкг в сутки у мужчин и 75-100 — у женщин). У пожилых больных, на фоне кардиальной патологии дозу увеличивают медленнее, доводя до полной за 2-4 месяца лечения, чтобы не спровоцировать аритмии, приступы стенокардии и даже возникновение инфаркта миокарда. Критерием эффективности терапии считается нормализация уровня ТТГ. Необходимо, чтоб больной не нарушал регулярность приема и не использовал лекарства, меняющие фармакокинетику либо фармадинамику тироксина, в частности, пищевые волокна, холестирамин, препараты железа и

алюминия, статины, карбамазепин, амиодарон — все они могут снизить эффект терапии. В тяжелых случаях вводят ГКС, поскольку у таких больных нарушена функция надпочечников. (Особенно важно своевременное начало терапии при врожденном гипотиреозе у новорожденных — полная компенсация возможна, если введение тироксина начато не позднее месячного возраста). **При передозировке тироксина могут наблюдаться явления тиреотоксикоза: тахикардия, тремор, нервная возбудимость, мышечная слабость, активация симпато-адреналовой системы.**

Тиреотоксикоз — состояние, противоположное гипотиреозу. У больных имеется гиперпродукция тироксина и трийодтиронина с симптомами, описанными выше. Основные нозологии, ведущие к гипертиреозу: диффузный токсический зоб — болезнь Грейвса, в основе патогенеза которой лежит выработка стимулирующих антител к рецептору ТТГ, которые обуславливают стойкую гиперстимуляцию тиреоцитов; узловой токсический зоб, связанный с дефицитом йода; токсическая аденома. **В противоположность гипотиреозу, у больных определяется высокий уровень тиреоидных гормонов и низкий — ТТГ.**

Наиболее оптимальным методом лечения диффузного токсического зоба во многих странах сейчас считается терапия **радиоактивным йодом -131**. К ее преимуществам относятся безопасность, невысокая стоимость, практическое отсутствия противопоказаний (единственное — беременность и грудное вскармливание), не требуется подготовка тиреостатическими препаратами (в отличие от оперативного лечения), возможность амбулаторного проведения (или кратковременная госпитализация), возможность использовать в преклонном возрасте и при любой сопутствующей патологии, возможность повторить при необходимости. В результате применения радиоактивного йода функция ЩЖ необратимо подавляется и больной до конца жизни находится на поддерживающей терапии левотироксином, что не влияет существенно на качество его жизни (разумеется, при условии бесперебойного получения препарата). В нашей стране этот метод применяется пока ограниченно.

Возможно использование тиреостатических препаратов. Реально применяются производные тиомочевины (тиоамиды) — **тиамазол (мерказолил)** или **пропилтиоурацил**. Препараты **подавляют активность пероксидазы**, препятствуя йодированию тиреоглобулина. Пропилтиоурацил предпочтителен у беременных (если уж приходится пользоваться тиреостатиками), т. к. хуже проникает через плаценту и в грудное молоко. Лечат вначале высокими дозами, после достижения эутиреоза (нормализация уровня тироксина, обычно за 2-8 недель) их постепенно снижают и продолжают лечение еще год — полтора, поскольку уровень ТТГ может долго оставаться сниженным. При этом для профилактики возникновения гипотиреоза параллельно назначают небольшие дозы левотироксина.

У тиоамидов много побочных эффектов (крапивница, артралгии, поражения печени, аутоиммунные реакции, сходные с СКВ). **Наиболее**

опасно возникновение агранулоцитоза. При неэффективности первого курса препаратов повторно их не используют. Их не применяют также при ШЖ большого размера (рецидив тиреотоксикоза практически неизбежен), при узловом зобе, при наличии кардиологических осложнений. Необходима дисциплина больного и постоянная возможность квалифицированной консультации.

Для кратковременного снижения функции ШЖ (обычно в рамках предоперационной подготовки) возможно использование высоких доз йода. У беременных они опасны (в отличие от низких. «физиологических» доз), т. к. могут вызвать зоб у плода. Препараты йода можно использовать и при «тиреотоксическом кризе» (может развиваться у больных тиреотоксикозом при инфекции, операции и т. п.). Кроме йода, в этих случаях применяют высокие дозы пропилтиоурацила, ГКС (обычно дексаметазон), препятствующие переходу тироксина в более активный трийодтиронин, а также ББ (пропранолол, метопролол), снижающие токсические влияния тиреоидных гормонов на сердце и предотвращающие тахикардию и аритмии. ББ часто назначают и при обычной тиреостатической терапии.

Коррекция функций половых желез

Принципы регуляции выработки половых гормонов упомянуты в начале раздела. Гипоталамус выделяет гонадотропинрилизинггормон (ГТРГ), под влиянием которого гипофиз секретирует гонадотропины: фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны. У женщин они способствуют выработке, соответственно, эстрогенов и гестагенов (прогестинов), у мужчин — выработке тестостерона и созреванию сперматозоидов. Изменение работы любого звена этой цепочки ведет к нарушению половых и репродуктивных функций. Последнее может быть связано и с нарушениями секреции пролактина — филогенетически «древнего» гормона, основной функцией которого считается стимуляция выработки молока в послеродовом периоде. У мужчин (и у женщин вне беременности) его избыток связан со снижением активности дофамина, в частности, за счет приема некоторых лекарств (например, метоклопрамида). У мужчин гиперпролактинемия ведет к снижению потенции, гинекомастии; у женщин возникает синдром «галактореи-аменореи» — одна из причин бесплодия. Для борьбы с избытком пролактина используют препараты, повышающие чувствительность рецепторов к дофамину (который тормозит выработку пролактина) — **бромокриптин**, каберголин, иногда — фенитоин.

При мужском и женском бесплодии (последнее подробнее будет рассмотрено ниже) используют и препараты, содержащие гонадотропины. Помимо старого препарата **хориогонина** (прегнил, профази), применяют более современные «человеческие» гонадотропины (менотропины) — **меногон**, **фумегон**, **пергонал**. Пергонал в какой-то мере является также и гастропротектором (подобно простагландиновым препаратам). Все эти

препараты противопоказаны при карциноме простаты, опухолях половой сферы, молочных желез, поликистозе яичников, то-есть там, где гормонотерапия может ускорить неопластические процессы.

При гипогонадизме (евнухоидизм, снижение потенции) у мужчин в качестве заместительной терапии традиционно используют мужские половые гормоны — препараты **тестостерона**, обычно пролонгированного действия — возможно вводить 1 раз в 2-3 месяца. (Эффективность этих препаратов достаточно проблематична, они, как и гонадотропины, противопоказаны при любых опухолях мочеполовой сферы). Таким больным не следует назначать кетоконазол — противогрибковый препарат, способный нарушать синтез андрогенов (антигонадотропин). У лиц, злоупотребляющих алкоголем, при развитии цирроза печени сексуальные нарушения связаны со снижением разрушения эндогенных эстрогенов — антагонистов мужских половых гормонов.

Традиционно используют препараты **жень-шень**, **пантокрин** и т. п., хотя их активность, возможно, обусловлена психологическим воздействием. В настоящее время при импотенции (современный термин — сексуальная дисфункция) используют и вазодилататоры. Первой попыткой явилось введение раствора папаверина гидрохлорида интракавернозно (в пещеристые тела полового члена) незадолго перед половым сношением. Инъекции болезненны, возможны сосудистые тромбозы, психологически процедура трудно приемлема. Простагландиновый препарат альпростадил (вазопростан) — вводили в мочеиспускательный канал (нередкими осложнениями были инфекция, приапизм). В последнее десятилетие появилась группа препаратов — блокаторов 5 фракции фосфодиэстеразы, по общему признанию, наиболее эффективных в коррекции сексуальной дисфункции. Первым таким препаратом оказался **силденафил** (виагра) — вазодилататор, первоначально изучавшийся как антиангинальное средство, но получивший новое масштабное применение (один из самых продаваемых в мире и особенно в России препаратов) в связи с выраженным действием на сосуды половых органов. Впоследствии уже целенаправленно были получены **варденофил** (левитра), **тадалофил** (сиалис) с более длительным периодом действия. Как и при использовании любых других средств, должны учитываться противопоказания и опасности. В частности, описаны случаи смерти пожилых людей, одновременно принимавших нитраты. Вместе с тем, эту группу препаратов сейчас пытаются применять также для снижения давления в малом круге кровообращения.

С нарушением локального метаболизма андрогенов связывают **возникновение доброкачественной гиперплазии (аденомы) предстательной железы** — заболевания, широко распространенного у мужчин пожилого возраста и ведущего к двум группам симптомов: обструктивным (трудности мочеиспускания, в связи с тем, что опухоль сдавливает просвет мочеиспускательного канала) и дизурическим (частые позывы к мо-

чиспусканию, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря и т. п.). В тяжелых случаях может наблюдаться острая задержка мочи, растяжение и инфицирование мочевых путей. Кардинальным методом лечения является удаление или резекция опухоли (что также может вести впоследствии к целому ряду расстройств). Вместе с тем фармакологическая коррекция тоже может быть весьма эффективной и в последние годы число операций по удалению или резекции предстательной железы существенно снизилось.

Фармакотерапия проводится в 2 направлениях. Во-первых, пытаются приостановить или замедлить рост опухоли и тем самым облегчить выведение мочи. Для этого используют препарат **финастерид** (проскар, финаст). Блокируя фермент 5- α -редуктазу, он снижает переход тестостерона в его метаболит дигидротестостерон — андроген, наиболее активно стимулирующий рост аденомы. При этом основные андрогенные функции, связанные с тестостероном, существенно не меняются (хотя в отдельных случаях наблюдают гинекомастию и снижение потенции). Препарат нужно применять длительно, эффект определяется через несколько месяцев приема. Аналогично, но быстрее действует **дугастерид** (аводарт) за счет блокады двух фракций 5- α -редуктазы.

Во вторых, пытаются уменьшить дизурические явления. Установлено, что тонус шейки пузыря и частично — стромы предстательной железы связан с α_1 -адренергической стимуляцией. Поэтому существенное облегчение больному приносят α -адреноблокаторы — **доксазозин**, **альфузозин**, **теразозин** (под разными коммерческими названиями), расслабляющие шейку пузыря. В отличие от блокаторов 5- α -редуктазы, действуют быстро. Малотоксичны, но могут снижать АД, особенно в начале использования (эффект первой дозы). Вместе с тем, как упоминалось ранее, при сочетании артериальной гипертонии и аденомы простаты могут быть препаратами первого выбора. У пациентов — нормотоников предпочтительнее выглядит **тамсулозин** (омник), который селективно действует на α_{1A} адренорецепторы, находящиеся в основном в предстательной железе. Все эти препараты к тому же позитивно влияют на липидный обмен, снижая уровень холестерина (разумеется, гораздо слабее, чем специально предназначенные для этого статины). В последние годы финастерид либо дугастерид и альфа-блокаторы нередко используются комплексно, хотя такая терапия довольно затратная.

Препараты липидно-стероловых экстрактов из различных видов африканских пальм — *Serenoa repens* (пермиксон), *Pygeum africanum* (**трианол**, **таденан**) предлагаются в качестве средств, влияющих как на рост аденомы, так и на симптоматику, однако доказательной позитивной оценки пока не получили. Симптоматическое улучшение (неясного механизма) может дать **менартрицин** (ипертрофан), примерно так же действует **пепонен** — препарат из тыквенного семени. Оба препарата несколько снижают уровень холестерина крови.

Фармакологическая контрацепция

Это, по-видимому, наиболее широкая область применения препаратов женских половых гормонов в настоящее время. Как эстрогены, так и гестагены по принципу обратной связи снижают выработку ГТРГ, продукцию гонадотропинов с последующим подавлением выделения собственных фолликулина и прогестерона, торможением овуляции и нарушением менструального цикла.

В основном применяются комбинированные оральные контрацептивы (ОК) как наименее токсичные (в отличие от «чистых» гестагенов). В качестве эстрогенного компонента они, как правило, содержат этинилэстрадиол. Гестагеновый компонент более разнообразен и может быть представлен препаратами *гестоден*, *дезогестрел* (мало влияют на метаболические процессы), а также более старыми *левоноргестрелом*, *норэтистероном* и рядом других. Применение ОК позволяет женщине планировать беременность, резко снижает число аборт, чреватых последующим бесплодием и инфекционными осложнениями. Имеются десятки препаратов ОК под различными коммерческими названиями как со стандартным (монофазные), так и с различным (двух-, трехфазные) соотношением эстрогенов и гестагенов.

Для врача широкой практики наибольшее значение имеет знакомство с нежелательными эффектами ОК. Гестагенный компонент может провоцировать кровотечения, а эстрогенный, напротив, тромбозы (эстрогены — антагонисты антитромбина-3 и вызывают венозный стаз), кроме того, они могут повысить риск возникновения опухолей молочных желез. Для снижения риска в ОК последних поколений эстрогены (в первую очередь) и гестагены включают в **значительно более низких дозах**, чем в препараты ранних генераций. В частности, у подростков используют ОК с содержанием эстрогенов не выше 35 мкг (микрогинон, фемоден и др.). Еще одним усовершенствованием является использование би- и трехфазных препаратов, в которых дозировки компонентов в таблетке неодинаковы для каждого периода менструального цикла в соответствии с физиологическими колебаниями гормональной активности (их обычно применяют, если монофазные препараты вызывают осложнения). Наиболее принятая методика приема ОК — циклами по 3–6 месяцев, чередуя с другими методами контрацепции. Важнейшее условие эффективности — строгое соблюдение режима приема.

Осложнения от приема ОК многочисленны, в большинстве зависят от эстрогенного компонента. Наиболее частые — тошнота, нагрубание молочных желез, боли в животе. Наиболее серьезные — нарушения липидного обмена (повышение уровня холестерина), тромбоэмболии (особенно у курящих, полных женщин старше 35 лет при наличии ИР или СД), вплоть до инфаркта миокарда. Нередко, особенно при длительном приеме, наблюдается АГ, что связано с повышенной активностью РААС, усилением сердечного выброса и повышением ОЦК. Психические нарушения (депрессия, раздражительность), возможно,

связаны с возникающим дефицитом витамина В₆ за счет эстрогенных влияний. Могут возникнуть застой желчи, холелитиаз, аденомы печени. При длительном приеме ОК иногда возникает вторичная аменорея и бесплодие. Нередки межменструальные кровянистые выделения (обычно прекращаются через 2-3 месяца приема). Противопоказания для приема ОК также многочисленны: тромбоэмболии, опухоли репродуктивной системы, поражения печени, сосудистые нарушения (ИБС, АГ, атерогенные сдвиги), операции на нижних конечностях, диабет и т. д. Это, суммарно оценивая, скорее препараты для соматически здоровых женщин.

Пропуск приема, диарея, рвота, индукторы ферментов (рифамицины, карбамазепин и др.), антибиотики ШСД (угнетение флоры, способствующей рециркуляции этинилэстрадиола) снижают надежность ОК (необходим дополнительный их прием в течение 7 дней).

Препараты чистых прогестинов (используются, в отличие от комбинированных ОК, без перерыва), например, *микрولют*, реже вызывают тромбоэмболии, поэтому предпочтительнее у женщин старшего возраста. Вместе с тем они менее надежны. Однако именно прогестины используют в высоких дозах как ОК длительного действия (медроксипрогестерон (депо-провера) — вводят 150 мг внутримышечно 1 раз в 3 месяца), а также как «посткоитальные» ОК (постинор, тетрагинон), которые дают эффект при применении в первые 72 часа после полового сношения. Имплантируемые капсулы, содержащие высокие дозы левоноргестрела, в качестве контрацептивов действуют несколько лет. При наступлении беременности на фоне приема ОК ранее настойчиво рекомендовалось ее прервать из опасений тератогенных эффектов, в частности, дефектов половой сферы. В последние годы появились работы, указывающие, что актуальность этой проблемы сильно преувеличена.

Короткие курсы комбинированных ОК используют и с противоположной целью — для лечения «эндокринного», то есть не связанного с воспалительными процессами либо механическими препятствиями к оплодотворению (спаечный процесс и т. п.) **женского бесплодия**. После короткого курса ОК и последующей его отмены по принципу обратной связи стимулируется продукция гонадотропинов и шанс нормализации менструального цикла и наступления беременности возрастает. Аналогичным действием обладает антиэстроген **кломифен-цитрат** (кломистилбегит). Тщательно подобранная доза этого препарата обычно позволяет провести лечение без каких-либо осложнений и побочных реакций. Однако у некоторых пациенток могут появляться такие явления, как приливы жара, тошнота, боли в печени, снижение остроты зрения, усиление выпадения волос на голове. Эти явления относятся к токсическому действию препарата и свидетельствуют об индивидуальной непереносимости кломифена. При их появлении лечение должно быть прекращено без попыток использования этого препарата в будущем. На фоне его приема выше шанс (или риск) многоплодной беременности.

При женском бесплодии используются препараты прогестинов (*ди-дропрогестерон* — дюфастон) либо антиандроген *цинротерон-ацетат*. У пациенток с признаками гирсутизма и гиперандрогении, нередко встречающимися при бесплодии, желательно воздержаться от назначения так называемых норстероидов (норэтистерон, норколут) ввиду того, что конечным продуктом метаболизма этих препаратов в организме являются андрогены. Уже упоминалось, существенная роль (40-50%) в возникновении эндокринного бесплодия гиперпролактинемии, связанной с различными причинами. Основным корректором при этом является агонист дофамина *бромокриптин* (парлодел, бромэргон, норпролак). При неэффективности указанных препаратов возможна, как упоминалось выше, стимуляция овуляции гоналотропинами, секреция которых в норме носит ритмический характер. *Менотропин* — человеческий менопаузальный гонадотропин (ЧМГ) — (пергонал, хумегон, меногон), экстрагируемый из мочи женщин в период постменопаузы, является гормональным веществом, содержащим ФСГ и ЛГ в соотношении 1:1. У женщин ЧМГ стимулирует рост и созревание фолликулов, вызывает повышение уровня эстрогенов, способствует пролиферации эндометрия. Препарат предназначен для внутримышечного введения. Дозы ЧМГ подбираются индивидуально и могут изменяться как для разных пациенток, так и для одной пациентки на разных стадиях лечения. Относительно новым является применение при стимуляции овуляции препаратов чистого *фолликул-стимулирующего гормона* (ФСГ) (метролин, пурегон).

Следует отметить, что фармакологическое лечение эндокринного бесплодия — сложная профессиональная задача, требующая специальных диагностических методов (совместимость спермы и слизи шейного канала, диагностика ановуляции или нарушения лютеиновой фазы, наличие эндометриоза и т. д.) и не сводится к «механическому» введению указанных препаратов, поскольку нередко у таких женщин наблюдают комбинированную эндокринную патологию. В частности, необходимо проверить, нет ли у пациентки гипотиреоза (см. выше), который нередко сочетается с гиперпродукцией пролактина и при необходимости провести корректирующую заместительную терапию левотироксином. При гипоталамо-гипофизарной недостаточности используют глюкокортикостероиды (дексаметазон), а при наличии диабета — антидиабетическую терапию.

Фармакологическая коррекция тонуса матки

Кроме вышеупомянутых показаний, препараты женских половых гормонов входят в состав комплексной фармакотерапии нарушений сократимости матки у беременных.

В случае **нежелательного повышения тонуса матки** с риском выкидыша или преждевременных родов определенный клинический (токолитический) эффект может оказать введение прогестерона или его аналогов. Учитывая, что в матке преобладают β_2 -адренорецепторы, стимуляция которых ведет

с снижению тонуса миометрия (наподобие того, как стимуляция таких же рецепторов ведет к расслаблению бронхов при бронхоспазме), в комплексную терапию включают β_2 -адреномиметики — **сальбутамол (сальгин)**, **фенотерол (партусистен)**, **гексопреналин (гинипрал)**, которые действуют по стандартному механизму: способствуют накоплению ЦАМФ, что ведет к депонированию ионов кальция и расслаблению миофибрилл. Гексопреналин вводят вначале внутривенно капельно, затем — внутрь. При этом даже небольшая (2–3 дня) задержка преждевременных родов существенно повышает шансы ребенка на выживание, в том числе с точки зрения риска дистресс-синдрома — снижает необходимость введения ГКС для его профилактики. Препараты могут вызвать тахикардию, аритмии, снижение АД, тремор, повышение внутриглазного давления.

При противоположной ситуации — недостаточно эффективных сокращениях матки в родах (**родовая слабость**, не связанная с анатомическими несоответствиями размеров плода и таза роженицы) базовым гормоном является **фолликулин (эстрон)** или аналогично действующие препараты спорыньи — эргометрин, метилэргометрин. К концу беременности потенциал покоя миометрия снижается, матка приобретает повышенную чувствительность к гормональным стимулам, в частности — к окситоцину, который многие годы являлся традиционным компонентом комплексной терапии родовой слабости, но сейчас используется значительно реже, в том числе и «защечная» форма — дигидроокситоцин.

В последние десятилетия на первый план в этой ситуации выдвинулись **простагландины**, в первую очередь — группы Е (динопростон), которые могут вводиться интравaginaльно в виде геля. Препараты оказывают антипрогестероновое действие, повышают чувствительность миометрия к эндогенному окситоцину, способны стимулировать матку в любые сроки беременности (поэтому могут применяться для вызова выкидыша по медицинским показаниям). В то же время препараты простагландинов опасны на фоне БА, АГ, СН, поражений печени, почек, эпилепсии. Для прерывания беременности в ранние сроки предложен также антагонист прогестерона **мифепристон**. Блокирует ряд стероидных рецепторов — в первую очередь прогестероновые, но также в меньшей степени глюко-, минералкортикоидные, андрогенные. Повышает чувствительность матки к окситоцину.

Беременность и лекарственные препараты

О роли лекарственных препаратов для коррекции возникновения беременности или изменения тонуса матки коротко сказано выше. Не менее актуальной проблемой является оценка возможного негативного влияния лекарств, принимаемых беременной женщиной, на плод или новорожденного. За период беременности принимает лекарства (от 4 до 15 наименований) 90% женщин. Помимо непосредственного действия на плод, лекарства могут изменять его состояние за счет влияния на

маточно-плацентарный кровоток либо на биохимию матери (например, таким потенциалом обладают ББ или диуретики).

За исключением нескольких заведомо опасных лекарств, информация о наличии или отсутствии такого действия не представляется стопроцентно достоверной. Несмотря на то, что изучение вероятности действия нового препарата: **эмбриотоксического** (на ранних — 2-3 недели — сроках беременности, когда контакт между матерью и плодом еще ограничен и наблюдается принцип «все или ничего», то есть плод либо гибнет либо остается интактным), **тератогенного** (в период закладки органов — наиболее опасного из-за возможности грубой патологии) либо **фетотоксического** (на поздних стадиях беременности, по сути — обычное токсическое действие препарата, например, ототоксичность аминогликозидов) является обязательным условием для регистрации большинства лекарств, в инструкциях фармацевтических компаний нередко встречается фраза, по сути, снимающая ответственность с производителя и перекладывающая ее на врача, которая звучит примерно так: «У беременных лекарство может применяться, когда потенциальная польза для беременной превышает потенциальный риск для плода». Это связано с тем, что такие данные, полученные на животных (даже приматах) далеко не всегда точно отражают характер действия в человеческом организме. В клинике достоверную информацию получить тоже трудно, поскольку при клинических испытаниях беременные, как правило, исключаются, а случаи аномалий развития плода даже на фоне приема беременной какого-то лекарства обычно не дают достаточно доказательств именно его «виновности» в возникновении дефекта, чему имеется множество примеров. Дефекты развития вне связи с применением лекарств наблюдают у 2% новорожденных.

Согласно рекомендациям FDA (Управление США по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами) по возможности использования у беременных лекарства делятся на 5 категорий: А, В, С, D, X. **Последняя (весьма немногочисленная), как легко догадаться, включает препараты, риск которых для плода не оправдывает пользы применения у беременной.** Остальные категории: А — безопасны (что крайне трудно доказать, такие лекарства тоже можно пересчитать по пальцам), В — безопасны у животных, у человека — нет данных, С — опасны у животных, но в клинике это не подтверждено, D — есть негативное влияние на плод, но польза иногда преобладает. Следует отметить, что медицинская общественность разных стран может расценивать по разному токсический потенциал того или иного препарата (относя его, в частности, к группе D или X), что зависит также от дозы. Все — таки практически оценка препаратов выглядит следующим образом:

Наиболее эмбрио- или фетотоксичные группы препаратов, ряд которых входят в категорию X или, как минимум, в D — **гормоны** (в первую очередь — половые, а также кортизон), **антигормоны**, например, антитиреоидные препараты, **цитостатики**, включая препараты, используемые при

ревматических заболеваниях (в том числе метотрексат — антагонист фолиевой кислоты, участвующей в синтезе нуклеотидов), **базисные противоревматические средства**, включая препараты золота и антитела к цитокинам (инфликсимаб), **пероральные сахароснижающие средства**, а также **большие дозы витамина А** и его аналоги (**ретиноиды**, например, ацитретин, изотретиноин), использующиеся в дерматологической практике. Очевидно, что у подавляющего большинства беременных (молодые женщины без существенной патологии) острой необходимости в использовании таких препаратов не возникает. Йодсодержащие препараты вводят только в низких «физиологических» дозах (профилактика гипотиреоза).

Более сложно выглядит проблема в отношении противоэpileптических (включая основной препарат — вальпроевую кислоту) и противомаларийных препаратов, которые обладают определенным тератогенным потенциалом. Вместе с тем, отмена этих препаратов провоцирует обострение основного заболевания (тяжелые приступы эпилепсии или малярии), что также может крайне негативно влиять на состояние плода. Необходимо, как минимум, исключить использование наиболее токсичных представителей этих групп (фенитоин, хлорохин) и предупредить пациентку о возможных последствиях. Риск тератогенного эффекта некоторых из них (например, карбамазепина) можно попытаться снизить приемом **фолиевой кислоты**. Та же ситуация — с противотуберкулезными препаратами. Хотя они относятся к категории D, отказаться от их применения у беременных не представляется возможным без риска тяжелого обострения туберкулезного процесса.

Подавляющее большинство лекарств, используемых в широкой клинической практике, беременным по четким показаниям назначать можно, не опасаясь драматических последствий, но и здесь следует соблюдать максимум бдительности.

В частности, **большинство бета-лактамов антибиотиков существенного токсического действия у беременных не проявляет**. Макролиды тоже можно использовать, в первую очередь — эритромицин и спирамицин (препарат выбора при токсоплазмозе). Применение азитромицина также возможно, хотя рекомендации фирм-производителей достаточно осторожны, кларитромицин, по некоторым данным, может повысить число спонтанных аборт. Использование олеандомицина повышает риск рождения незрелого плода, но этот препарат ушел (или должен уйти, в том числе в любых комбинациях) из клинической практики.

Выбор антибиотика, как обычно, определяется нозологией и (при необходимости) данными о чувствительности микрофлоры у больной. **По жизненным показаниям можно и нужно применять любой необходимый препарат**. В менее опасных ситуациях следует, по возможности, воздержаться от применения аминогликозидов (могут оказать «стандартное» нефро- или чаще ототоксическое действие), антагониста фолиевой кислоты триметоприма, в том числе в составе препарата котримоксазол — повышен

риск развития дефектов сердечно-сосудистой системы, аналогичные данные имеются в отношении нитрофурантоина. Кроме того, сульфаниламидный компонент котримоксазола может вытеснять билирубин из связи с белком, приводя к ядерной желтухе новорожденных. (Другие сульфаниламиды действуют так же, но их сейчас практически не используют). Считается нежелательным назначение фторхинолонов (дефекты суставного хряща, что, правда, в клинике реального подтверждения не нашло), а также тетрациклинов, комплексы которых с кальцием зубов окрашивают последние в желтый цвет (отнесены к категории D). Доксидиклин в этом плане наименее опасен. Хлорамфеникол, помимо анемии, может вызвать коллапс в родах. В последние годы «реабилитирован» метронидазол, раньше считавшийся потенциально токсичным для плода препаратом. Противовирусные препараты (типа мидантана) опасны и от них по возможности следует воздерживаться, а применение рибавирина, интерферонов требует тщательной и длительной контрацепции. Системные противогрибковые антибиотики также следует применять лишь при абсолютных показаниях.

Стероидные противовоспалительные средства (за исключением кортизона) при беременности в случае необходимости продолжают применяться, в частности, ИГКС у больных астмой. Более того, имеются специальные алгоритмы введения больших доз ГКС беременным в случае риска преждевременных родов с целью ускорения созревания сурфактанта для профилактики дистресс-синдрома плода (в сочетании с токолитиками, о чем уже говорилось выше).

НПВС, напротив, должны быть по возможности ограничены (категория D), в частности, индометацин, вызывающий преждевременное заращение боталлова протока с нарушениями гемодинамики и легочной гипертензией. Тем не менее, еще встречаются данные о применении индометацина в качестве токолитика в связи с его антипростагландиновым действием, что, видимо, должно быть ограничено. Аспирин, повышающий риск кровотечений, в том числе внутричерепных гематом, в I триместре также должен быть ограничен. Данных об опасности небольших (до 150 мг в день) его доз во 2-3 триместрах нет. Другие НПВС представляются несколько менее опасными, но в принципе действуют так же, как индометацин. Ацетаминофен (парацетамол) по общему мнению — приемлемый препарат. Кеторолак в родах противопоказан в связи с выраженным антиагрегантным эффектом (усиливает кровотечение).

Препараты для коррекции сердечно-сосудистой патологии у беременных применяются широко, в частности, блокаторы кальциевых каналов, β -адреноблокаторы (в разумных дозах), ранее считавшиеся нежелательными. Дозы дигоксина могут быть даже несколько увеличены. Вместе с тем **категорически исключаются ИАПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов,** способные повреждать почки плода и нарушать функцию его РААС. Это, конечно, сужает арсенал антигипертензивных средств, однако у бере-

менных с этой целью шире применяются метилдопа, гидралазин, которые в основные алгоритмы лечения АГ не входят, но выгодны тем, что улучшают кровоток миометрия, а также сульфат магния (в экстренных случаях для купирования высокой гипертензии).

Не применяются не прямые антикоагулянты — антагонисты витамина К (варфарин и его аналоги), способные вызвать как кровотечения, так и множественные эмбриопатии (микроцефалию, асплению, диафрагмальную грыжу). Вместе с тем гепарин (включая низкомолекулярные препараты — от них ниже риск тромбоцитопений и остеопороза у беременной) может быть использован и в ряде случаев (при тромбофилиях) прямо показан. За 24 часа до родов (или кесарева сечения) гепарины отменяют.

Диуретики, в частности, гипотиазид, по некоторым данным, повышают риск выкидыша, могут вызвать тромбоцитопению у новорожденных и из алгоритмов лечения АГ у беременных исключаются. Особенно нежелательно применять ацетазоламид (диакарб) — меняет КЩС, а также торасемид. Амiodарон, содержащий большое количество иода, опасен для щитовидной железы плода (зоб). Тератогенным эффектом обладают статины и фибраты — за счет снижения уровня холестерина плода (хотя женщины детородного возраста принимают их нечасто).

Все препараты, входящие в основные алгоритмы лечения бронхиальной астмы (β -адреномиметики, ингаляционные ГКС, ксантины, в том числе пролонгированные) могут быть использованы у беременных. Это позволяет снизить риск тяжелых приступов астмы с гипоксией, которая крайне нежелательна для будущего ребенка. Вместе с тем антигистаминные препараты последних поколений изготовители применять беременным не рекомендуют (хотя теракогенных эффектов для них не отмечено). Из «старых» антигистаминных средств нежелателен кетотифен, который сейчас вообще используют крайне редко.

Из препаратов, корректирующих функции ЖКТ, антациды возражений не вызывают. В то же время не рекомендуются блокаторы протонной помпы (омепразол и его аналоги), равно, как и препараты висмута — даже минимальное всасывание последних может оказать токсическое действие на ЦНС плода. Блокаторы H_2 -рецепторов рекомендуется применять с крайней осторожностью в связи с наличием теракогенного эффекта у животных. В качестве противорвотных не рекомендуются метоклопрамид и домперидон в связи с возможным влиянием на гормональный фон. Опасно и применение мощных слабительных — одновременно могут вызвать несвоевременные сокращения матки и выкидыш (когда-то касторовое масло входило в схемы стимуляции родов).

Из препаратов, влияющих на ЦНС, во второй половине беременности в качестве противосудорожных нередко приходится применять транквилизаторы-бенздиазепины (обычно — диазепам), что может вести к гипотермии, гипотонии и угнетению дыхания младенца в родах, а также вести к синдрому отмены с задержкой развития и психологическими отклонениями. Все остальные препараты, влияющие на ЦНС, также представ-

ляются нежелательными и без категорических показаний вводиться не должны (о побочных эффектах антидепрессантов, нейролептиков, опиатов см. материалы соответствующей лекции, фенотиазины, кроме того, могут вызвать у плода поражение сетчатки, а препараты лития – пороки сердца). Однако прометазин (дипразин, пипольфен), наряду с метоклопрамидом, а также пиридоксином приходится вводить для купирования рвоты беременных (в поздние сроки). Категорически противопоказано злоупотребление алкоголем – описан «алкогольный синдром плода» (нарушение развития, гирсутизм, изменение формы глаз и переносицы).

В заключение напомним, что врач, назначающий лекарство женщине детородного возраста, должен рассматривать ее как потенциально беременную, если нет очевидности обратного. Это повысит его настороженность и позволит снизить риск для плода в случае наличия беременности.

Некоторые аспекты клинической фармакологии средств, используемых при нарушениях кроветворения и опухолевых заболеваниях

а) Препараты, используемые при анемиях

Анемия – снижение количества гемоглобина в единице объема крови (меньше 110 г/л).

Наиболее частыми в современной клинике являются **железодефицитные (гипохромные – снижен цветной показатель) микроцитарные**, реже нормоцитарные, анемии. В норме 2/3 от общего количества железа в организме (2-6 г) находится в гемоглобине, остальное – в тканях (миоглобин) либо в депо в связи с белком (ферритин, гемосидерин). Суточные потери железа (около 1 мг) компенсируются всасыванием примерно такого же количества с пищей, где обычно содержится трехвалентное железо. Всасывание происходит в кислой среде (в 12-перстной кишке и верхней части тонкого кишечника), соляная и аскорбиновая кислоты в какой-то мере его усиливают.

Дефицит железа может возникнуть при нарушении всасывания (гипоцидные состояния, недостаток железа в пище, операции на желудке с выключением верхней части тонкой кишки). **Снижают всасывание железа антациды, тетрациклины, НПВС.** У беременных, а также у кормящих женщин повышен расход железа – это тоже может дать клинику анемии. Вместе с тем наиболее частой причиной железодефицитной анемии являются хронические кровопотери. У женщин это обычно – гинекологические проблемы (меноррагия) – даже при потере во время месячных 70 мл крови теряется около 30 мг железа. У мужчин частой причиной кровопотери являются язвы и эрозии желудка, геморроидальные кровотечения. Нередко анемия – один из первых симптомов наличия злокачественного новообразования, что нужно не упускать из виду и лечить анемию только после установления ее причины. Чаше анемия встречается у детей и пожилых лиц.

Клиника анемии (в том числе железодефицитной) связана в основном с наличием гипоксии (слабость, одышка, утомляемость, бледность, тахикардия). В анализе крови — снижение содержания гемоглобина, низкий цветной показатель и гематокрит. Поражаются углы рта (угловой стоматит), язык, ногти. Для точной диагностики вида и причины анемии разработаны достаточно сложные лабораторные алгоритмы.

Единственным методом коррекции гипохромной анемии (после установления причины) является введение препаратов железа. Обычно их вводят внутрь, учитывая, что на фоне анемии всасывание усиливается примерно до 5 мг в день, если использовать адекватные дозы — 200–400 мг железа в сутки, правда, высокие дозы вызывают побочные эффекты (см. ниже) у большинства больных. Предпочтительно вводить железо между приемами пищи — она снижает всасывание. В настоящее время используют различные препараты солей лучше всасываемого (в сравнении с 3-валентным) двухвалентного железа, в первую очередь — сульфата (*сорбифер*, *гемофер*, *ферроградумет* и др) — в 1 драже — 100 мг — содержится 30 мг железа. Примерно столько же содержат препараты сукцината или fumarата железа и в 3 раза меньше — глютамата — последние почти не используются. Количества железа, входящего в состав некоторых поливитаминов, для лечения недостаточно.

Парентерально (обычно внутривенно) препараты железа вводят при непереносимости приема внутрь, при нарушенном всасывании (резекция кишечника, воспалительные процессы), при необходимости быстрого насыщения (например, тяжелые анемии или перед операцией), при лечении эритропоэтинами — для создания депо железа. В первом триместре беременности парентерально железо не вводят. Используют сахарааты железа, чаще — сорбитол (*венофер*, *мальтофер*, *феррум-лек*) или декстран железа — в 2–5 мл содержится 100 мг железа. Существует методика быстрого восполнения дефицита — вводят 20–40 мл раствора железа (1–2 г железа), но чаще вводят меньшие дозы несколько дней. Парентеральное введение переносится хуже: часты тошнота, рвота, металлический вкус во рту, возможны аллергические реакции (до 3% случаев). Ускоренное образование эритроцитов ведет к дефициту фолиевой кислоты — необходимо ее добавлять.

Ранним признаком наличия лечебного эффекта служит «ретикулоцитарный криз» — появление в крови ретикулоцитов — незрелых эритроцитов с голубоватой сеточкой. Прирост гемоглобина и эритроцитов определяется на 3–4 неделе лечения. После восстановления уровня гемоглобина лечение препаратами железа в меньших дозах продолжают еще 2 месяца. Обычным побочным эффектом являются диспепсические расстройства, тогда препараты приходится вводить после еды. Обостряются имеющиеся заболевания ЖКТ.

Передозировка железа ведет к симптоматике острого отравления: боль в животе, рвота, понос с кровью, ацидоз, коллапс, судороги, смерть. Антидотом является комплексон дефероксамин (*десферал*) — вводят в вену 1–2 г, затем раствором его

(2 г на литр) промывают желудок. Для снижения содержания железа в крови возможно кровопускание — с 500 мл крови удаляется 200 мг железа.

Имеется редкий тип гипохромных анемий, где синтез гемоглобина не происходит, несмотря на высокий уровень железа в крови (сидеробластные анемии) — частично связаны с алкоголизмом. Улучшения в ряде случаев можно добиться высокими дозами пиридоксина (витамин B_6).

Кроме железodefицитных, относительно часты анемии, связанные с дефицитом витамина B_{12} или фолиевой кислоты (фолата). Это так называемые гиперхромные, обычно макроцитарные анемии, характеризующиеся сниженным числом эритроцитов, богатых гемоглобином (цветной показатель выше 1). Общей функцией витамина B_{12} (в организме это — аденозил- и метилкобаламин) и фолата является участие в синтезе нуклеиновых кислот, при этом кобаламин переводит фолат в активную форму. Дефицит их влияет в первую очередь на быстроразмножающиеся клетки: кровь, покровный эпителий (в частности, поражается язык — глоссит).

Дефицит фолата обычно связан с нарушениями питания. *Нарушают всасывание этого витамина также фенитоин (дифенин), барбитураты, ОК, изониазид, аскорбиновая кислота в больших дозах. Метотрексат, триметоприм (в составе котримоксазола) подавляют активацию фолата за счет блокады фолатредуктазы.* Существенное негативное влияние оказывает алкоголизм, фолат теряется также при гемодиализе. Дефицит кобаламина связан в основном с нарушениями всасывания: либо не образуется комплекс с протеином, вырабатываемым париетальными клетками желудка (внутренний фактор) — например, при удалении желудка либо нарушено всасывание этого комплекса в районе слепой кишки — при воспалении, гельминтозах (широкий лентец), резекциях этого участка. Тем не менее, симптомы анемии (наряду с другими) развиваются медленно, т. к. запаса кобаламина в печени хватает примерно на 5 лет.

Кроме активации фолата, кобаламин выполняет, как минимум, еще одну важную функцию — способствует переходу малонил КоА в сукцинил КоА. При дефиците последнего избыток производных малоновой кислоты встраивается в мембраны нервных клеток и нарушает их функции (поражаются как периферические нервы, так и спинной мозг, что ведет к клинике бокового амиотрофического склероза).

Гиперхромную анемию лучше всего корректировать **сочетанным введением витамина B_{12}** (препараты — циано- и оксикобаламин, последний дольше циркулирует в крови) и **фолиевой кислоты** (в дозах примерно по 1 мг). Можно использовать просто повышенные дозы фолата, но следует помнить, что описанные выше неврологические осложнения фолат не корректирует (хотя у беременных его дефицит ведет к дефектам нервной трубки плода). Побочных явлений эти препараты, даже в очень больших дозах, не дают.

В основе анемий, связанных с усиленным гемолизом эритроцитов, нередко лежат генетические дефекты. Во многих случаях лекарственная терапия отсутствует. В случае, однако, дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы,

в связи с чем снижается прочность мембран, по крайней мере, выявлены лекарства, способные в этих условиях провоцировать гемолиз: *нитрофураны, нитраты, метронидазол*. Если на фоне их приема возникает гемолиз, можно подозревать упомянутый дефект. Близкими являются анемии аутоиммунного генеза, за счет формирования так называемых тепловых антител. Образование последних могут провоцировать *хлорамфеникол (апластическая анемия), донегит, леводопа, иногда — пенициллин*. Препараты немедленно отменяют, вводят ГКС.

Специфический генез имеет анемия при хронической почечной недостаточности (ХПН). При этом почки, наряду с нарушением других функций, теряют способность продуцировать эритропоэтины — гликопротеиды, стимулирующие костномозговое кроветворение. Ряд препаратов, необходимых больным ХПН (ИАПФ, блокаторы АТ-рецепторов), также усиливают анемию. Патогенетическая терапия — введение **препаратов эритропоэтина** — альфа или бета (*эпоэтин, рекормон, эпокрин, эритроestim*) — 50-100 ЕД/кг, совместно с препаратами железа. Эффект определяется через 2-3 недели. Нежелательные реакции на эритропоэтины — гипертония, склонность к тромбозам — корректируются ИАПФ и антиагрегантами (дипиридамом). В заключение еще раз напомним: анемия — это симптом, всегда следует думать об основной патологии, лежащей «за» анемией.

Общая клинико-фармакологическая характеристика препаратов, используемых при полицитемиях, лейкозах, злокачественных новообразованиях

В основе всех этих состояний лежит неконтролируемое клеточное размножение, нередко с образованием отдаленных очагов роста (метастазов) за счет распространения этих клеток различными путями (кровь, лимфа и т. д.). Причины в большинстве случаев неясны, для некоторых опухолей показана роль генетических, иммунологических нарушений, для других — вирусов.

Избыточная продукция клеток крови (эритроцитов, тромбоцитов) может вести к тромбозам, другим нарушениям сердечно-сосудистой системы, в случае продукции незрелых лейкоцитов нарушается иммунитет, опухоль может вести к синдромам обтурации (полые органы), компрессии (нервные стволы, ЦНС), деструкции (сосуды с возникновением кровотечений), общей интоксикации (при распаде крупных опухолей), нарушения специфических функций (опухоли эндокринной системы), повреждения паренхиматозных органов за счет инфильтрации незрелыми «бластными» клетками и т. д.

Препаратов имеется огромное количество, их стоимость, как правило, чрезвычайно высока, многие включены в программы льготного обеспечения. Причины использования большого числа препаратов:

- множество вариантов опухолей, поражений крови с индивидуальной чувствительностью и снижением ее по ходу лечения;

- в целом – невысокая эффективность и высокая токсичность химиотерапии (опухолевые и нормальные клетки биохимически очень близки); включаются все новые и новые препараты (обычно методом «проб и ошибок»);
- монотерапия лейкозов и опухолей обычно малоэффективна, используют комбинации, при которых препараты проявляют четкий синергизм;
- при размножении клетки опухоли находятся в различных фазовых состояниях (покой, премитотическая фаза, митоз), в которых они чувствительны к разным препаратам.

Весь арсенал противоопухолевых средств делят на несколько групп – либо по механизму действия либо по происхождению:

- алкилирующие агенты – наиболее старые – хлорэтиленимины («азотистые иприты») – представлены циклофосфамидом (циклофосфан), тиотэпа, бусульфаном (миелосан).

Эта группа содержит ряд очень важных препаратов универсального действия (в первую очередь – *циклофосфамид*). Суть их эффекта – перенос алкильных (неразветвленных) групп к макромолекулам клеток (обычно – нуклеиновым кислотам) с нарушением их функций. Многие из этих препаратов из современных схем химиотерапии исключены в связи с токсичностью. Позднее в практику были включены действующие по аналогичному механизму препараты платины (*цисплатин* и менее токсичный для ЖКТ карбоплатин) и нитрозомочевины (*кармустин*, ломустин). Хорошо проникающие в ЦНС – можно применять при опухолях мозга.

Антиметаболиты – вторая важнейшая группа. Являются конкурентами жизненно необходимых соединений – обычно нуклеотидов или необходимой для их построения фолиевой кислоты: *метотрексат*, *меркаптопурин*, *тиогуанин* (более удобен в случае необходимости сопутствующего применения аллопуринола), *цитарабин*, *фторурацил* – основной препарат для лечения опухолей пищеварительного тракта – его эффективность в последние годы удалось несколько повысить, комбинируя с левамизолом (антигельминтный и иммуномодулирующий препарат).

Антибиотики – по механизму являются нередко алкилирующими агентами, могут также менять проницаемость мембран и продуцировать свободные радикалы. Наиболее универсальным действием обладает антибиотик антрациклинового ряда *доксорубицин*: подавляет рост опухолей половой сферы, легких, костей, мышечной и нервной ткани. Другие антрациклины имеют более узкий спектр: *митомицин* – дополнительное средство для лечения солидных опухолей – лучше действует в условиях гипоксии, имеющей место в большой опухоли, *митрамицин*, скорее корригирующий антибиотик – снижает уровень кальция в крови, повышенное при злокачественных новообразованиях. *Блеомицин* (смесь десятка сходных антибиотиков) в комбинации с платиной и винкристином эффективен при опухолях половой сферы, легких, пищевода, щитовидной железы, лим-

фомах; ряд антибиотиков специфичны для какой-либо одной патологии. Противоопухолевые антибиотики, как правило, высокотоксичны.

Препараты растительного происхождения (из барвинка, мандрагоры, тиса и др.) по механизму — антимитотические агенты — нарушают деление клеток. Наиболее универсальным считают *винкристин*. Аналог его — *винбластин* используют в основном при опухолях лимфоидной ткани — лимфомах. *Этопозид* (из мандрагоры) дает эффект при некоторых формах рака легких и лейкозов, паклитаксел, полученный из тиса — при раке яичников и молочной железы. Они обычно — компонент комплексной терапии.

Гормональные и антигормональные препараты. В опухолевых клетках имеются рецепторы для стероидных гормонов. ГКС широко используют при опухолях, связанных с иммунными нарушениями (некоторые варианты лейкозов, лимфомы. Как и митрамицин, снижают уровень кальция). Препараты, вмешивающиеся в гормональный баланс половой сферы (антиэстроген *тамоксифен*, антиандроген *ципротерон* и др.) применяют при «гормонозависимых» опухолях: молочной железы, матки, простаты, тестикул. При раке простаты используют, кроме того, аналоги ГТРГ — *леупролид* — сначала стимулирует, а затем подавляет выработку гонадотропинов, а также синтетический антиандроген *флутамид*.

Моноклональные антитела к тем или иным опухолевым клеткам или их компонентам (*ритуксимаб*, *трастузумаб*, *бевацизумаб* и др.) — продукты генной инженерии, высокоактивны и сравнительно малотоксичны, хотя чрезвычайно дороги.

При этом действие алкилирующих агентов и большинства антибиотиков не зависит от фазы клеточного цикла, а антиметаболиты, растительные алкалоиды и некоторые антибиотики (блеомицин) являются циклоспецифическими — не действуют в фазу покоя клетки. Успех лечения зависит от времени обнаружения, локализации, гистологического характера опухоли, ее способности к метастазированию. Очень скромны результаты в лечении рака легких, пищеварительного тракта. Вместе с тем некоторые формы лейкозов, опухоли лимфоидной ткани, гормонозависимые опухоли хорошо поддаются фармакотерапии, дают длительные ремиссии, нередко и полное выздоровление.

Основные правила химиотерапии лейкозов и опухолей:

- лечение комбинацией препаратов (уже упоминалось);
- применение каждого препарата в полной дозе;
- интермиттирующее (курсовое — 3-4 недели) лечение — чтобы дать возможность для восстановления иммунных и гемопоэтических механизмов (но гормонами так не лечат).

Устойчивость к противоопухолевым препаратам может быть связана со снижением проницаемости мембран опухолевых клеток, усилением выработки ими глутатиона, инактивирующего алкилирующие агенты, повышением выработки дигидрофолатредуктазы (снижение активности метотрексата).

Как уже указывалось, имеются препараты менее и более «универсальные». В частности, такие препараты, как алкилирующий агент миелосан (бусульфан), антибиотик даунорубицин, антиметаболиты меркаптопурин, тиогуанин, цитарабин используют лишь при определенных видах лейкозов, антиэстроген тамоксифен — при опухолях молочной железы и матки (где он является одним из основных препаратов), антиандроген ципротерон (андрокур) — при раке простаты, винбластин — при опухолях лимфоидной ткани. В то же время циклофосфамид, метотрексат, антибиотик доксорубицин, препараты платины, винкристин в различных сочетаниях используют широко: при лейкозах, полицитемии, опухолях мочеполовой сферы, костей, пищеварительного тракта и т. д.

Побочные эффекты при применении противоопухолевых средств отражают их воздействие на быстро размножающиеся клетки (что служит, собственно, причиной и основного их эффекта): это симптомы поражения **пищеварительного тракта, крови, половых клеток**. Кроме того, ряд препаратов дает и специфичные для них осложнения. Как правило, у больных возникает рвота, связанная как с токсическим влиянием на эпителий пищеварительного тракта, так и с центральными влияниями. Более выражена она при использовании препаратов платины. Наиболее мощным противорвотным эффектом при этом, как упоминалось ранее, обладают антагонисты серотониновых рецепторов *ондансетрон* (зофран) и его аналоги — гранисетрон, трописетрон — действуют дольше. Могут дать облегчение и «традиционные» противорвотные препараты: прокинстик *метоклопрамид*, фенотиазины (этоперазин, алимемазин). В «противорвотные» схемы нередко включают *дексаметазон*. Новым препаратом с оригинальным механизмом действия является *апрепитант* (эменд) — по эффективности сравним с блокаторами серотониновых рецепторов, может действовать, когда они не «работают».

Нередко при химиотерапии возникают лейко- и тромбоцитопения. Помимо переливания больному лейкоцитарной или тромбоцитарной массы, используют стимуляторы кроветворения. В нашей стране многие годы применяли пентоксил, нуклеинат натрия — **доказательные исследования их эффективности отсутствуют**. В последнее время в мире нашли применение «колониестимулирующие факторы», ускоряющие продукцию и созревание, в частности, нейтрофилов — препарат *могграмостим* (лейкомакс), *филграстим* и др. Эти препараты противопоказаны при миелоидных лейкозах. При анемии (которая встречается реже — эритроциты живут дольше) возможно применение эритропоэтинов. **Нарушения сперматогенеза, менструального цикла** корректировать обычно не удастся, как и **алопецию**, которое возникает у многих больных.

При интенсивной химиотерапии распад опухолевых клеток ведет к повышению уровня пуринов с развитием гиперурикемии и риском подагры или нефролитиаза. Корректором служит аллопуринол, при этом доза метотрексата (но не тиогуанина) должна быть снижена примерно на 30%. Основной антидот метотрексата — **лейковорин (кальция тетрагидрофолат)**,

который позволяет больным переносить даже потенциально летальные дозы препарата (что иногда используют при химиотерапии).

Препараты платины дают, кроме того, нефро-, нейро-, ототоксичность — снижает их серосодержащий препарат *тиофосфат* (амифостин).

Другой препарат, содержащий сульфгидрильные группы, *меркаптоэтансульфонат* (месна) может предотвратить специфический побочный эффект циклофосфида — геморрагический цистит.

Побочным эффектом доксорубина (и некоторых других антрациклинов) является кардиотоксичность, связанная, возможно, с прооксидантным действием. Корректирующее действие проявляет *декстразоксан* (кардиоксан) — комплексон, снижающий образование комплекса антибиотика с железом и проявляющий свойства антиоксиданта. Как меркаптоэтансульфонат, так и декстразоксан вводят параллельно с цитостатиками.

Миелосан, блеомицин могут вызвать легочный фиброз, метотрексат — гепатотоксичность, винкристин, политаксел — нейропатии, тамоксифен — нарушения зрения. Возможности коррекции таких нарушений невелики.

Некоторые общие сведения о лекарственных отравлениях

Современная токсикология располагает мощной технической и организационной базой. При отравлениях (в том числе лекарственных) существует возможность использования гемодиализа, перитонеального диализа, обменного переливания крови и других интенсивных, как сейчас модно говорить, высокотехнологичных, методов.

Мы рассмотрим лишь несложные мероприятия, доступные врачу широкого профиля и даже среднему медицинскому работнику на начальном этапе лечения лекарственного отравления. Следует отметить, что именно в этой области наибольшее значение имеют профилактические (часто достаточно простые) меры. Так, например, внедрение в США и других странах флаконов для лекарств с крышкой, которую ребенок не может открыть самостоятельно, в несколько раз снизило число отравлений у детей.

Основные причины отравления лекарствами: наиболее часто — случайный или ошибочный прием высокой дозы, реже — суицид, еще более редко — криминальный вариант.

Алгоритм лечения лекарственного отравления включает «неспецифические» вмешательства, которые, собственно, используют при отравлении любым ядом и специфические, в частности, использование антидотов, для чего следует точно знать, какое лекарство послужило причиной отравления (что далеко не всегда возможно).

«Неспецифические» меры, первоочередные при подозрении на отравление неизвестным ядом (включая лекарство), в англоязычной литературе обозначают комбинацией букв ABCD:

А — airways — (воздухоносные пути): проверить, свободны ли они для дыхания, повернуть голову больного набок, чтоб снизить риск попадания туда, в частности, рвотных масс

В — breathing — (дыхание) — оценить наличие гипоксии или гиперкапнии, при возможности определить насыщение крови кислородом, обеспечить кислородную терапию и адекватный газообмен, возможно — искусственное или управляемое дыхание

С — circulation — (кровообращение) — оценить работу сердца, частоту пульса, уровень АД, наличие аритмий, при необходимости провести коррекцию, в том числе лекарственную (поднять или снизить АД и т. п.). Все это может помочь и в уточнении характера лекарства, ставшего причиной отравления.

Д — dextrose — (декстроза или чаще используемый у нас термин глюкоза) — введение внутривенно глюкозы в случае нарушения психического статуса или бессознательного состояния — отражает нередкую, описанную выше ситуацию передозировки сахароснижающих препаратов с возникновением гипогликемической комы. Если глюкоза не помогает, то передозировку инсулина или других антидиабетических препаратов можно исключить.

В качестве первоочередной меры при любом отравлении, включая лекарственное, **общепринята попытка удаления невсосавшегося яда**, наиболее уместная при пероральном пути его введения. Если больной в сознании и сохранен глоточный рефлекс, оправдана попытка вызвать рвоту (механическое раздражение задней стенки глотки, введение внутрь рвотных препаратов, в частности, сиропа ипекакуаны — 10 мл на стакан воды, в нашей стране иногда прибегают к инъекции *апоморфина*). Рвоту нельзя вызывать при отравлении едкими веществами — кислотами или щелочами (среди лекарств таковым может быть нашатырный спирт), поскольку повторное их прохождение через пищевод, на этот раз в ретроградном направлении, может усугубить его ожог. **Нельзя пытаться вызвать рвоту у детей до 5 лет, а также у лиц с желудочным кровотечением в анамнезе. Бесполезно, естественно, применение рвотных средств при отравлении препаратами, угнетающими рвотный центр (опиоиды, циклические антидепрессанты).**

Широко распространены попытки удаления яда с помощью промывания желудка до чистых промывных вод (гастральный лаваж). Нередко это пытаются сделать сами больные, несколько раз выпивая большое количество воды с последующей рвотой (что возможно только при неплохом общем состоянии). В условиях неотложной помощи используют промывание желудка через зонд (повторные введения по 500–600 мл жидкости через шприц Жане с последующим ее извлечением). Больной должен быть в сознании, чтобы исключить попадание промывных вод в дыхательные пути (или его интубируют трубкой с надувной манжеткой). **Особую осторожность в этом плане следует проявлять у детей.** Известны случаи, когда медицинские работники, узнав, что ребенок «наглотался таблеток»

пытаются промывать ему желудок, не имея надлежащих условий (помощники, надежная фиксация, техническая подготовка) и не уточнив степень потенциальной опасности принятого лекарства (нередко малотоксичного), что ведет к трагедии. В промывную жидкость (как правило, воду) можно добавить активированный уголь в качестве адсорбента. По окончании промывания в желудок можно ввести раствор сульфата натрия, если удалось установить, что яд водорастворим либо вазелиновое масло, если яд жирорастворим. Можно использовать форсированный диурез в его простейшем варианте: введение внутрь в течение часа 1-2 литров жидкости с одновременной дачей 80-120 мг фуросемида. Естественно, перегрузка жидкостью не допускается на фоне сердечной или почечной недостаточности.

Группами препаратов, наиболее часто являющимися причинами отравлений (возможно, за счет их распространенности) являются НПВС, психотропные и вегетотропные средства.

Отравление **НПВС**, в частности, салицилатами, проявляется гипервентиляцией, гипертермией, возможны боли в эпигастрии (нередко путают с гастроэнтеритом либо инфекцией верхних дыхательных путей. У больных определяется метаболический ацидоз, дегидратация, потеря калия, что может вести к нарушениям ритма. Первоначальные меры помощи сводятся к попыткам удаления яда (см. выше), мерам по снижению гипертермии (влажные обертывания). Учитывая антиагрегантное действие салицилатов с риском кровотечения, профилактически можно ввести препараты витамина К. В дальнейшем проводится инфузионная терапия, в стационаре — гемодиализ.

При отравлении **ацетаминофеном** (парацетамол), которое может произойти при однократном приеме 4 и более грамм препарата, на первый план выступает гепатотоксичность — в печени истощаются запасы глутатиона и нарушается его синтез. **Эффективным антидотом (при условии введения в первые часы) является ацетилцистеин** (мукомист), восстанавливающий запасы глутатиона. Препарат вводят внутрь вначале 140 мг/кг, то-есть примерно 10 г взрослому, затем в половинной дозе каждые 4 часа до 3 суток.

Широк спектр потенциально токсичных психотропных препаратов.

Отравление **кокаином** (увы — сейчас вновь не редкость), а также близкими к нему по действию биогенными аминами (типа фенамина) ведет к возбуждению вплоть до психоза, судорогам, артериальной гипертензии, аритмиям, тяжелой гипертермией. Следует в любые сроки пытаться удалить яд при приеме внутрь (что к кокаину обычно не относится); как правило, целесообразно введение ББ; гипертермию можно уменьшить с помощью **аминазина и физических мер**. С учетом того, что кокаин может вызвать тяжелый спазм сосудов мозга для их расширения можно использовать нитраты (раньше применяли препарат амилнитрит, который вдыхали, теперь логично — нитроглицерин). Следует отметить, что контролируемых данных об эф-

фективности этой терапии нет. Судорожный синдром снимают диазепамом, введение бенздиазепинов можно продолжить 2-3 дня.

Отравления **антидепрессантами** (амитриптилин, мапротилин, доксепин и др.) происходят обычно при приеме очень высоких доз. При этом основная симптоматика описывается как **ЗК**: кома, конвульсии (судороги), кардиотоксичность (гипотония, расширение QRS, желудочковые аритмии). Кроме того, поскольку эти препараты являются холинолитиками, могут возникнуть типичные антихолинергические симптомы, а также гипертермия. Лечение симптоматическое (вентиляция, коррекция гипертермии, ацидоза, судорожного синдрома, аритмий – ББ или лидокаин). В последнее время вновь рекомендуют использование **холиномиметиков аминостигмина либо нивалина как корректоров холинолитического действия**.

Нередкой причиной отравлений сейчас становятся **опиаты** (передозировка у наркоманов) и **клонидин** (используется криминалитетом), причем симптоматика по некоторым позициям сходная, в частности, наблюдается сонливость, переходящая в коматозное состояние, гипотония, брадикардия, угнетение дыхания центрального генеза, снижение перистальтики. При отравлении клонидином мышечный тонус снижается, опиаты же могут вызвать судорожные подергивания, усиление простых рефлексов. На начальных этапах зрачки сужены (диагностический признак приема опиатов), однако в коматозном состоянии возникшая гипоксия ведет к мидриазу. В связи с угнетением рвотного центра рвотные противопоказаны. Используют оксигенотерапию, повторные введения **налоксона** – прямого антагониста опиатов по действию на дыхание, атропин, при тяжелой гипотонии – **добутамин**. Для снижения токсического влияния на ЦНС вводят тиамин (витамин В₁).

Бенздиазепины и барбитураты (в механизме действия обеих групп – влияние на ГАМК-рецепторы) в токсических дозах вначале вызывают возбуждение, затем ступор, переходящий в коматозное состояние с угнетением дыхания. В отличие от предыдущей группы, на ранних этапах целесообразны попытки вызвать рвоту, у таких больных следует избегать гипергидратации (не «заливать» больного), используют симптоматическую терапию. **Антидотом бенздиазепинов по действию на ГАМК-рецепторы является флумазенил**. Кроме того, разумеется, при необходимости, больных переводят на управляемое дыхание, поэтому дыхательные analeптики (никетамид – кордиамин, бемегрид и др.) сейчас практически не используются.

Отравление **фенотиазинами** (аминазин и аналоги), применяющимися в основном в психиатрической практике, встречается нечасто. Препараты являются дофамино- адрено- и холинолитиками, в клинике отравления преобладают мышечные спазмы, сухость слизистых, гипотермия за счет блокады центра терморегуляции (при условии невысокой температуры окружающей среды), гипотония, коматозное состояние. Целесообразны

меры по удалению яда (см. выше), к сожалению, гемодиализ малоэффективен. Судороги можно снять диазепамом. Используют также центральный холинолитик тригексифенидил (циклодол). Катехоламины (эпинефрин и аналоги) не показаны, т. к. α -адренорецепторы заблокированы, возможно введение кофеина.

Вегетотропные препараты, вызывающие отравления, чаще связаны с холинергической иннервацией. В частности, атропин и его аналоги являются классическими М-холинолитиками. Отравление нередко случается, когда, например, глазные капли для расширения зрачка по ошибке принимают внутрь. Возникают галлюцинации, делирий («белены объелся»), гипертермия, типичные антихолинергические симптомы, затем судороги, кома. Характерен мидриаз. Антидотом является холиномиметик — аминостигмин (0,5–2 мг), возбуждение и судороги купирует диазепам.

Холиномиметики (физостигмин, галантамин, ФОС) при передозировке ведут к возбуждению, судорогам с последующим параличом, включая дыхательную мускулатуру, а также симптомам, известным как «золотая таблица фармакологии»: слюнотечение, бронхоспазм, брадикардия, спазмы гладкой мускулатуры (усиление перистальтики, повышение тонуса мочевого пузыря). Антидот — атропин в достаточно высоких дозах. Поскольку механизм действия препаратов связан с блокадой холинэстеразы (что ведет к накоплению в синапсах ацетилхолина с последствиями, описанными выше), можно использовать реактиватор холинэстеразы дипероксим или его аналоги.

Нередко врачу широкого профиля приходится сталкиваться с передозировкой или избыточной активностью препаратов, влияющих на функции сердечно-сосудистой системы, о чем речь уже частично шла в соответствующих разделах. Здесь лишь напомним, что при передозировке ББ (гипотония, брадикардия, аритмии, судороги) может помочь введение глюкагона — 3–5 мг. Близкую картину дает передозировка БКК — в этой ситуации, наряду с рвотными средствами, используют введение атропина. Антидотом при кровотечениях, возникших при передозировке непрямых антикоагулянтов — антагонистов витамина К является, естественно, введение препаратов этого витамина. Наконец, при отравлении производными ксантина (коллапс, обезвоживание, судороги, нарушения ритма), наряду с мерами по удалению токсического агента, используют диазепам, в отдельных случаях — ББ.

Отравления другими группами лекарств встречаются значительно реже, поэтому стоит упомянуть лишь несколько препаратов. Клиника и терапия отравления препаратами железа описана выше в разделе, посвященном анемиям. Клиника отравления изониазидом (основной препарат для лечения туберкулеза) частично связано с антагонизмом с пиридоксином (периферические невриты), частично — с центральным действием (возбуждение, судороги). Соответственно, в качестве антидота используют большие дозы пиридоксина (до 200 мг в вену) и диазепам.

При передозировке препаратов висмута (анорексия, стоматит, поражение почек) проводят меры по удалению яда, в качестве антидота вводят донатор сульфгидрильных групп унитиол — стандарт при отравлениях солями большинства «тяжелых металлов» (медь, мышьяк, ртуть, таллий и др.). В этой же ситуации эффективен комплексон d-пеницилламин (купрснил).

Следует отметить, что при отравлениях, ведущих к угнетению дыхания, нередко приходится проводить короткий курс антибактериальной терапии во избежание инфекционных осложнений.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Какие цифры уровня сахара свидетельствуют о наличии СД?
2. Назовите 4 препарата с контринсулярным эффектом.
3. Назовите МНН 3 современных антидиабетических СП.
4. Какие основные биохимические параметры (кроме уровня сахара) должна нормализовать рациональная антидиабетическая терапия?
5. Назовите 2 преимущества метформина в сравнении с СП. Когда выгодно начать терапию именно с метформина?
6. В чем преимущества и недостатки новых пероральных антидиабетических препаратов (типа розиглитазона)?
7. Когда больных СД-2 переводят на инсулин?
8. Какова современная методика введения И большинству больных СД-1?
9. Основные мероприятия при кетоацидотической коме?
10. Назовите 3 НЭ инсулина.
11. Назовите антибиотики преимущественного выбора при инфицированной «диабетической стопе».
12. Назовите 3 препарата, способные нарушить функцию щитовидной железы.
13. Каков основной препарат для лечения гипотиреоза? Почему именно он?
14. Возможные НЭ препаратов для лечения гипотиреоза?
15. Основной метод профилактики гипотиреоза?
16. Назовите 2 тиреостатических препарата. Каков механизм их действия?
17. Какие 4 группы препаратов возможно использовать при «тиреотоксическом кризе»?
18. В каких ситуациях противопоказаны гонадотропины?
19. Назовите группу препаратов с доказанным эффектом для лечения сексуальной дисфункции.
20. Каковы 2 основных направления фармакотерапии ДГП? Какими препаратами реализуются?
21. Назовите 4 НЭ от приема ОК.
22. У каких женщин выше риск тромбозов от ОК?

23. Назовите 3 группы препаратов, которыми можно попытаться лечить бесплодие у женщин.
24. Назовите 2 стимулятора сокращений матки и 2 токолитика.
25. Приведите пример 2 антибиотиков категории D.
26. Назовите 3 группы препаратов, представителей которых нередко относят к категории X.
27. В чем заключается возможная опасность применения НПВС у беременных?
28. Какие антигипертензивные препараты у беременных использовать нельзя?
29. Назовите 2 препарата железа для перорального и один — для парентерального введения.
30. Каковы признаки передозировки железа? Меры помощи?
31. Почему фолиевая кислота может быть неэффективна без кобаламина?
32. Каковы основные варианты НЭ цитостатиков?
33. Назовите 3 противорвотных препарата, используемых в онкологии.
34. Назовите антидот при отравлении: ацетаминофеном, опиатами, бензодиазепинами, холиномиметиками
35. Какие основные группы препаратов являются причиной острых отравлений?

**Примеры форм выпуска и доз основных препаратов,
используемых в эндокринологии, гематологии**

Препарат	Лекарственная форма	Дозы
Инсулин растворимый генно-инженерный	Р-р д/ин. 40 и 100 МЕ/мл 3, 10 мл	Индивидуально перед приемом пищи.
Инсулин аспарт	Р-р д/ин. 40 и 100 МЕ/мл 3 мл	
Глибенкламид	Таб. 0,00175-0,05	2,5-15 мг в сутки в 1-3 приема
Метформин	Таб. 0,25, 0,5, 0,85	1500 мг в сутки в 2-3 приема
Левотироксин	Таб. 0,000025-0,0001	25-250 мкг 1 р в сутки
Тиамазол	Таб. 0,005	20-60 мг в сутки в 1-3 приема
Калия иодид	Таб. 0,0001, 0,0002	50-500 мкг в сутки
Железа сульфат + аскорбиновая кислота	Таб., капс. 0,05-0,32 после еды	100-200 мг в сутки в 2 приема
Фолиевая кислота	Таб. 0,001	0,5-5 мг в сутки
Викасол	Таб. 0,015, р-р д/ин. 1% 1, 2 мл	10-30 мг в сутки

КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТЫ

1. Отметить характеристику времени, соответствующую инсулинам короткого действия:
 - а) начало действия через 15-20 мин., продолжительность 4-6 часов;
 - б) начало действия через час, продолжительность 10-12 часов;
 - в) начало действия через час, продолжительность 24 часа;
 - г) ничего из перечисленного.
2. Указать достоинства человеческих инсулинов:
 - а) реже аллергические реакции, инсулинорезистентность. Более активны;
 - б) не вызывают гипогликемию;
 - в) не вызывают постпрандиальную гипергликемию;
 - г) б и в.
3. Указать инсулин, который можно вводить внутривенно:
 - а) простой инсулин для инъекций, нейтральный;
 - б) инсулин -цинк суспензия кристаллический;
 - в) инсулин-цинк суспензия аморфный;
 - г) любой инсулин можно вводить внутривенно;
 - д) все инсулины вводят под кожу.
4. Отметить побочные эффекты сахароснижающих сульфаниламидных препаратов:
 - а) диспепсия, холестатическая желтуха, гипогликемия;
 - б) гиперхолестеринемия;
 - в) кардиотоксичность, аритмогенность;
 - г) гематотоксичность.
5. Гипогликемический эффект при применении сульфаниламидных сахароснижающих препаратов развивается:
 - а) на 4-5 день;
 - б) в первый день;
 - в) на 2 сутки;
 - г) через 10 дней.
6. Указать механизм действия бигуанидов:
 - а) тормозят всасывание глюкозы в кишечнике;
 - б) усиливают захват глюкозы периферическими тканями;
 - в) угнетают глюконеогенез в печени, стимулируют гликолиз;
 - г) все перечисленное;
 - д) только а и б.
7. Выбрать показания к назначению бигуанидов:
 - а) сахарный диабет 2 типа у больных с ожирением;
 - б) кетоацидоз;
 - в) диабетическая нефропатия;
 - г) ничего из перечисленного.
8. Отметить побочные эффекты бигуанидов:
 - а) нейротоксичность;

- б) гипекалиемия;
 - в) молочно-кислый ацидоз;
 - г) нефротоксичность.
9. Спровоцировать гипертиреоз способны препараты, кроме:
- а) амиодарона;
 - б) рентгеноконтрастных;
 - в) иодсодержащих отхаркивающих;
 - г) все провоцируют.
10. В алгоритм лечения отравления антихолинэстеразными препаратами не входит:
- а) введение атропина;
 - б) введение опиатов;
 - в) введение реактиваторов холинэстеразы;
 - г) все это входит.
11. В алгоритм лечения отравления ТАНД не входит:
- а) коррекция КЩС;
 - б) введение физостигмина;
 - в) введение диазепама;
 - г) введение ингибиторов МАО;
 - д) все указанное используется.
12. Категория D тератогенности определяется следующим:
- а) лекарства безопасны;
 - б) безопасны у животных, у человека не испытаны;
 - в) опасны у животных;
 - г) есть негативное влияние на плод, но польза иногда преобладает;
 - д) ни одно определение не годится.
13. Категория Х тератогенности определяется следующим:
- а) лекарства безопасны;
 - б) безопасны у животных, у человека не испытаны;
 - в) опасны у животных;
 - г) есть негативное влияние на плод, но польза иногда преобладает;
 - д) ни одно определение не годится.
14. Сердечные гликозиды у беременных:
- а) как правило, не применяют – тератогены;
 - б) используют в более высоких дозах;
 - в) используют в пониженных дозах;
 - г) используют только с β -блокаторами;
 - д) правильного ответа нет.
15. Неприемлемыми антигипертензивными средствами у беременных являются:
- а) БКК;
 - б) ингибиторы АПФ;
 - в) ББ;
 - г) α -метилдопа и апрессин;

- д) все они – неприемлемы.
16. Выберите средство для снижения свертывания у беременных:
- а) аспирин;
 - б) гепарин;
 - в) неодикумарин;
 - г) викасол;
 - д) ни одно не годится.
17. Для коррекции диабета у беременных показаны:
- а) бигуаниды;
 - б) сульфонамиды;
 - в) инсулин;
 - г) все они показаны;
 - д) лучше не применять вообще.
18. К утеростимуляторам не относят:
- а) окситоцин;
 - б) эстрогены;
 - в) прогестины;
 - г) простагландины;
 - д) все относят.

КОНТРОЛЬНЫЕ ТЕСТЫ — ОТВЕТЫ

1. Общие принципы клинической фармакологии:
1/а, 2/г, 3/б, 4/г, 5/б, 6/а, 7/б, 8/д, 9/г
2. Клиническая фармакология противомикробных и противовирусных средств:
1/б, 2/г, 3/д, 4/г, 5/г, 6/в, 7/б, 8/в, 9/а, 10/в, 11/а, 12/г, 13/г, 14/а, 15/б, 16/а, 17/б, 18/б, 19/б, 20/в, 21/а, 22/д.
3. Клиническая фармакология противовоспалительных, противоревматических, противоболевых средств:
1/в, 2/б, 3/а, 4/б, 5/а, 6/г, 7/а, 8/б, 9/в, 10/б, 11/в, 12/г, 13/в
4. Клиническая фармакология средств, используемых при артериальной гипертонии (АГ):
1/б, 2/в, 3/г, 4/б, 5/г, 6/б, 7/б, 8/г, 9/г, 10/а, 11/а, 12/б, 13/в
5. Клиническая фармакология средств для профилактики и лечения ишемической болезни сердца (ИБС):
1/а, 2/г, 3/б, 4/г, 5/д, 6/д, 7/г, 8/а, 9/а, 10/в, 11/д, 12/в, 13/б, 14/в, 15/б.
6. Клиническая фармакология средств, используемых при сердечной недостаточности (СН):
1/в, 2/в, 3/б, 4/в, 5/д, 6/б, 7/в, 8/г, 9/д, 10/г, 11/в, 12/а, 13/б, 14/б
7. Клиническая фармакология антиаритмических средств:
1/г, 2/г, 3/б, 4/д, 5/б, 6/г, 7/в, 8/г, 9/а, 10/в, 11/б, 12/а, 13/в, 14/г, 15/д.
8. Клиническая фармакология средств, используемых при синдроме бронхиальной обструкции (СБО), антигистаминных средств:
1/а, 2/а, 3/д, 4/б, 5/б, 6/г, 7/а, 8/а, 9/в, 10/г, 11/б, 12/в, 13/а, 14/а, 15/а, 16/а, 17/а, 18/в, 19/г, 20/в, 21/а, 22/а, 23/а
9. Клиническая фармакология средств, используемых при патологии пищеварительного тракта (ПТ):
1/г, 2/в, 3/б, 4/б, 5/в, 6/а, 7/д, 8/б, 9/б, 10/в, 11/в, 12/в, 13/д, 14/д, 15/в
10. Клиническая фармакология некоторых групп средств, влияющих на ЦНС:
1/б, 2/б, 3/в, 4/а, 5/б, 6/б, 7/б, 8/б, 9/г, 10/б, 11/в, 12/б, 13/в, 14/г, 15/д, 16/г, 17/в, 18/д, 19/г, 20/д, 21/в
11. Клиническая фармакология — некоторые дополнительные аспекты:
1/а, 2/а, 3/а, 4/а, 6/г, 7/а, 8/в, 9/г, 10/б, 11/г, 12/г, 13/д, 14/б, 15/б, 16/б, 17/в, 18/в.

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2007) (GINA). М., 2008.
2. Катцунг Б. Базисная и клиническая фармакология. Т. 1-2. М. СПб., 2007.
3. Клиническая фармакология / Под ред. В. Г. Кукеса. М., 2004.
4. Клиническая фармакология / Под ред. А. Г. Гилмана. М.: «Практика», 2007.
5. Метелица В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарств. М.-СПб., 2002.
6. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии / Под ред. Ю. Б. Белоусова, М. В. Леоновой. М.: «Бионика», 2002.
7. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств / Под ред. Ю. Б. Белоусова. М., 2000.
8. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л. С. Страчунского и др. М.: «Боргес», 2007.
9. Рациональная антимикробная фармакотерапия / Под ред. В. П. Яковлева, С. В. Яковлева. М., 2003.
10. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания / Под ред. А. Г. Чучалина. М., 2004.
11. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / Под ред. В. Т. Ивашкина. М., 2003.
12. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний / Под ред. В. А. Насоновой, Е. Л. Насонова. М., 2003.
13. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний / Под ред. Е. И. Чазова, Ю. Н. Беленкова. М., 2004.
14. Реестр лекарственных средств России («Энциклопедия лекарств»). Вып. 9. М., 2002.
15. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств. Вып. 10. М., 2009.
16. ХОБЛ – глобальная инициатива (GOLD). М., 2003.
17. Gilbert D., Moellering R., Sande M. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 2006.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

Ортенберг Эдуард Анатольевич

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
(Лекционный курс)

Главный редактор *Р. М. Салов*
Технический редактор *Т. В. Захряпина*

Сдано в набор 4.05.2009. Подписано в печать 10.06.2009.
Формат 60×90¹/₁₆. NewtonС, JournalSans.
Печ. л. 19.5. Заказ № 6742. Тираж 3000 экз.

Макет подготовлен редакционно-издательским отделом
ГОУ ВПО ТюмГМА Росздрава
625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54, оф. 321.
Тел. (3452) 20-07-07
E-mail: redotdel@tyumsma.ru

Отпечатано в ООО «Печатник»
624026, г. Тюмень, ул. Республики, 148 1/2, тел. (3452) 32-13-86



ПЕГАСИС® – выбор в лечении гепатита С и В

ВЫБОР В ЛЕЧЕНИИ ГЕПАТИТА С

- Наиболее высокие показатели устойчивого вирусологического ответа (УВО)
 - в общей популяции пациентов
 - при 1 генотипе вируса
 - при ко-инфекции ВИЧ + гепатит С
 - при компенсированном циррозе печени
 - при нормальном уровне АЛТ
- Длительное сохранение УВО
- Прогнозирование ответа на 4 и 12 неделе лечения
- Уменьшение степени фиброза печени

ВЫБОР В ЛЕЧЕНИИ ГЕПАТИТА В

- Более высокая эффективность по сравнению с ламивудином в отношении
 - HBeAg сероконверсии
 - HBV ДНК супрессии
 - нормализации АЛТ
- Возможность HBeAg сероконверсии

БЕЗОПАСНОСТЬ И ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ

- Шприц-тюбик с готовым раствором для инъекций
- Фиксированная доза 150 мкг 1 раз в неделю независимо от массы тела

Самый высокий шанс излечения!

МЕРОНЕМ – ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЕЗ БЕЛЫХ ПЯТЕН

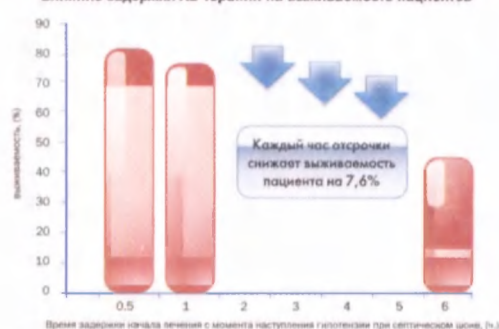
Меронем – надежный старт в терапии сепсиса

Преимущества оригинального препарата МЕРОНЕМ

- ✓ Гибкость дозирования в зависимости от патологии и тяжести состояния
- ✓ Благоприятный профиль безопасности и низкая частота побочных эффектов
- ✓ Высокий потенциал преодоления резистентности
- ✓ Активен в отношении *Burkholderia cepacia*
- ✓ Четкое дозирование Меронема для пациентов с нарушением функции почек
- ✓ Разрешен к применению у детей (с 3-х месячного возраста)

Раннее начало антибактериальной терапии сепсиса спасает жизнь пациента

Влияние задержки АБ терапии на выживаемость пациентов



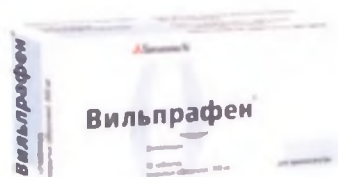
Вильпрафен® Солютаб

джозамицин 1000 мг

Макролид выбора
для лечения инфекций
дыхательных путей
и ЛОР-органов



Тел. 80 70 00 19 52, 02 06 06



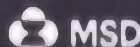
ЗАО «Астеллас-Фарма-Россия», 125143,
Москва, ул. Марковского д. 18

один раз в сутки

ИНВАНЗ®[†]

(эртапенем, MSD)

- ✓ Интраабдоминальные инфекции
- ✓ Инфекции кожи и подкожной клетчатки
- ✓ Внегоспитальная пневмония
- ✓ Инфекции мочевыделительной системы
- ✓ Острые инфекции органов малого таза
- ✓ Бактериальная септицемия



Опыт, которому нет равных

31 год исследований¹

23 года клинического опыта²

31 миллион
пациентов в более
чем 100 странах
мира²



Назначайте с уверенностью

ТИЕНАМ

антибиотик группы карбапенемов

1. New HC Clinical perspectives on imipenem. J Antimicrob Chemother. 1983;12(Suppl D): 149-153

2. Данные компании MSD

Перед назначением препарата, пожалуйста ознакомьтесь с полной инструкцией по применению для врачей



MSD

† Де-Эскалационная Терапия и символ ветряного колеса являются торговой маркой Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.

† ТИЕНАМ® (имипенем/циластатин) зарегистрированная торговая марка Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.

121059, Москва, пл. Европы, 2, гостиница "Славянская-Радиссон"
Тел.: (495) 941-62-75, Факс: (495) 941-62-76.

Авторские права принадлежат компании Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.
Все права защищены. 10-09-TEN-2006- RUCA-060-J(reval 0)

